

В.А. Лезтов
С.А. Регирер
Н.Х. Шадрина

РЕОЛОГИЯ КРОВИ



1-34

672.

8194

В.А. Левтов

Революция

Krober

[illegible]

B.A.
C.A.
H.A.

F

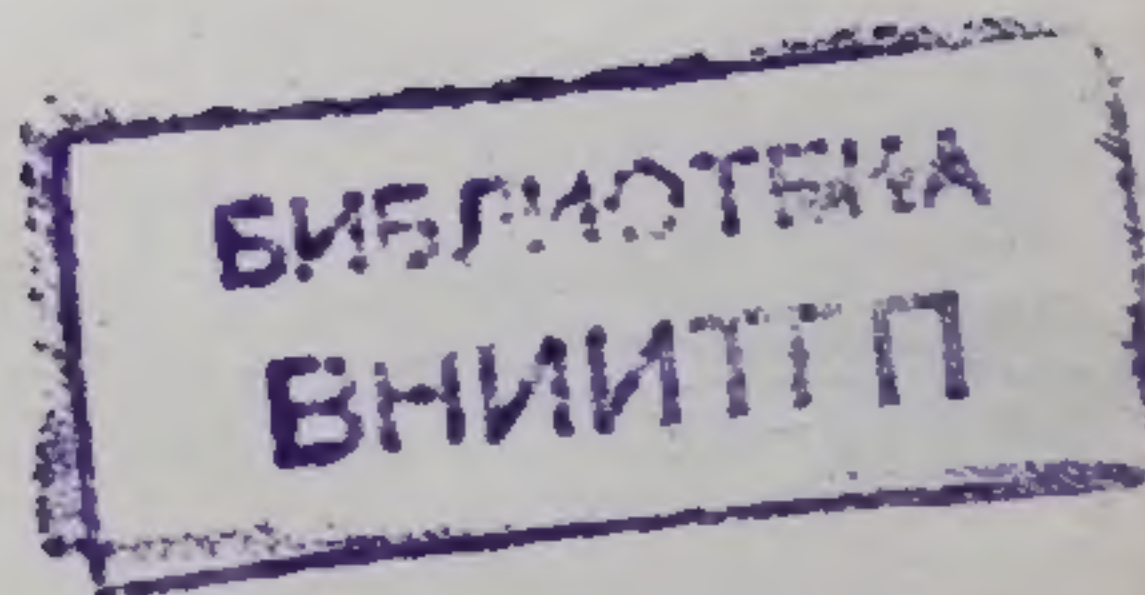


4618

В. А. Левтов
С. А. Регирер
Н. Х. Шадрина

РЕОЛОГИЯ КРОВИ

8194



МОСКВА. «МЕДИЦИНА». 1982

28.9

УДК 612.13

В. А. ЛЕВТОВ, С. А. РЕГИРЕР, Н. Х. ШАДРИНА. Реология крови. — М.: Медицина. 1982. — 272 с., ил.

В книге анализируются накопленные за последние 15—20 лет обширные материалы, касающиеся механических свойств крови, и проводится их сопоставление с традиционными и современными данными физиологии и патологии крови и кровообращения, а также рассматриваются некоторые практические приложения этих фундаментальных исследований в медицине. В книге представлены результаты экспериментальных и теоретических исследований, которые выполнены в Институте физиологии им. И. П. Павлова АН СССР и в Институте механики МГУ кандидатом мед. наук В. А. Левтовым, доктором физ.-мат. наук С. А. Регирером и кандидатом физ.-мат. наук Н. Х. Шадринной. Предназначена книга для специалистов в области физиологии кровообращения.

В книге 82 рис., 3 табл., библиография 615 названий.

Рецензент: Заведующий отделом патофизиологии
Центрального НИИ гематологии и переливания крови,
академик АМН СССР Н. А. Федоров

Л 4106000000—158 46—81.
039(01)—82

© Издательство «Медицина», Москва, 1982

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	5
Глава I. Основы реологии и ее приложений к исследованию крови	7
1. Фундаментальные понятия механики сплошных сред . . .	7
2. Классификация сплошных сред	29
3. О реологических измерениях	38
4. Особенности состава крови. Некоторые механические свойства форменных элементов	49
Глава II. Реологические эксперименты с кровью	68
5. Вискозиметры для крови	69
6. Вискозиметрия крови	74
Глава III. Механизмы, обуславливающие неньютоновские свойства крови (микрореологические исследования <i>in vitro</i>) . .	91
7. Движение и деформация эритроцитов в сдвиговом потоке	91
8. Агрегация эритроцитов	96
9. Распределение эритроцитов в потоке	114
Глава IV. Реология и нереологические свойства крови	123
10. Оптические свойства крови	123
11. Электропроводность крови	145
12. Диффузия и теплоперенос	158
13. Оседание эритроцитов	163
14. Акустические свойства крови	171
Глава V. Реология крови и физиология кровообращения . . .	174
15. Основы гидромеханики кровообращения	174
16. Проявления реологических особенностей крови в различных отделах системы кровообращения	183
Глава VI. Реологические аспекты свертывания крови	202
17. Свойства крови при свертывании	202
18. Реологические аспекты повреждения сосудистой стенки	215
	269

Глава VII. Другие клинические приложения идей и методов реологии	223
19. Реологические аспекты разработки имплантируемых и экстракорпоральных устройств	223
20. Изменение реологических и микрореологических свойств крови при заболеваниях	231
Заключение	246
Список литературы	252
Список основных обозначений	268

ПРЕДИСЛОВИЕ

В последние годы в исследованиях по реологии крови достигнут существенный прогресс, в результате чего стало ясно, что для репрезентативного количественного описания свойств крови требуется проведение широкого класса новых экспериментов с обработкой их результатов на основе сравнительно сложных теоретических соображений. Выяснилось, что собственно реологические свойства крови тесно связаны с другими ее физическими свойствами, в особенности — с диффузионной и агрегационной способностью форменных элементов, и что поэтому необходимо проведение комплексных исследований. Кроме того, расширились и были частично пересмотрены представления о прикладном (медицинском) значении реологии крови и ее роли в физиологических процессах.

Авторы убеждены, что изложение и изучение проблем реологии крови на современном уровне немыслимы в отрыве от фундаментальных концепций не только физиологии, но и механики, чем и предопределены структура и содержание предлагаемой книги. Степень подробности изложения в различных ее разделах неодинакова и определялась многими обстоятельствами, причем собственные научные интересы авторов играли не последнюю роль. Как правило, основное внимание уделялось идейной стороне вопроса, а также — взаимосвязи обсуждаемых фактов и теорий с другими; методика же исследований, если она более или менее традиционна, описана очень кратко. Авторы не ставили своей целью систематизацию всего огромного материала наблюдений и ограничились типичными, репрезентативными данными. Важно подчеркнуть, что в книге практически отсутствуют элементы полемики; то, что излагается — достоверно или же является правдоподобной гипотезой.

Авторы, не будучи клиницистами, считали, что клиническая реология крови, привлекающая сейчас столь пристальное внимание, может и должна составить предмет специальной монографии и поэтому авторы надеются, что данная книга будет способствовать появлению такой монографии и, быть может, облегчит труд ее составителей, сыграв роль общетеоретического введения.

Литература по рассматриваемому кругу вопросов насчитывает не одну тысячу источников именно потому, что здесь пе-

ресекаются интересы ряда наук. Перед авторами стояла непростая задача отбора сравнительно малой доли собранного библиографического материала. Наше решение состояло в следующем: без ссылок в тексте приводятся широко известные сведения, содержащиеся в физиологических и медицинских руководствах или в работах, признаваемых классическими. За немногими исключениями, цитируемая в тексте литература относится к последним двум десятилетиям, при этом предпочтение отдано публикациям, содержащим ссылки на предшествовавшую им литературу; часто указывается не оригинальная статья, а включающий ее обзор или более поздняя обобщающая публикация автора. Вместе с тем указаны некоторые редко цитируемые первичные источники.

Книга предназначена для врачей, физиологов, биофизиков, инженеров, механиков и других специалистов, интересующихся механикой кровообращения и вообще биологической механикой. От читателя не требуется специальной математической подготовки (в смысле активного владения аппаратом), так как в книге нет выкладок, однако для понимания ряда разделов желательно знакомство с понятиями производной и интеграла. Приводимые в книге формулы даются в окончательном виде и их смысл подробно разъясняется. Написать книгу для узкого круга специалистов, скажем, только для врачей или только для механиков, было бы значительно легче, но это имело бы значительно меньший смысл, ибо в настоящее время исследованиями по реологии крови заняты именно смешанные коллективы, к одному из которых принадлежат авторы этой книги.

Инициатором создания такого коллектива явился профессор В. М. Хаютин, проявлявший ценное для нас внимание к работе и на всех ее последующих этапах. Собственные эксперименты, описанные в книге, осуществлены в лаборатории физиологии кровообращения Института физиологии имени И. П. Павлова АН СССР (зав. лабораторией профессор Г. П. Конради и доктор мед. наук В. В. Орлов).

Авторы выражают искреннюю благодарность своим коллегам в Институте физиологии им. И. П. Павлова АН СССР и в Институте механики МГУ.

ВВЕДЕНИЕ

Типичный эксперимент с кровью, известный со времен Пуазейля, состоит в том, что при движении крови по цилиндрической трубке регистрируется и наносится на график зависимость расхода от разности давлений, приложенной на концах трубки. Наклон кривой здесь характеризует вязкость крови.

Для механика результаты этого эксперимента представляют повод к постановке дальнейших вопросов: к какому классу жидкостей относится кровь, как использовать полученную кривую для предсказания поведения крови в трубке другой формы, каковы физические причины, которые привели именно к такой кривой, с какими ранее проведенными экспериментами того же или иного типа можно сопоставить результаты? Располагая семейством кривых в зависимости от концентрации в плазме белков и эритроцитов, механик начинает сопоставлять факты и обнаруживает, что содержание высокомолекулярных соединений таково, что чистая плазма должна вести себя подобно растворам высокополимеров. Для физиолога и врача механик должен дать ответ, как неньютоновские свойства плазмы сказываются на свойствах цельной крови и к чему приведет добавление эритроцитов? Поскольку эритроциты легко деформируемы и обладают упругим формоизменением, то кровь в целом должна обладать какими-то следами упругости. Если их нет, то значит они замаскированы другими, более сильными эффектами, но какими именно?

Известен эффект Фареуса-Линдквиста, связанный, отчасти, с отходом эритроцитов от стенки трубки, но как взаимодействует этот эффект с агрегацией эритроцитов и их деформациями и отходят ли эритроциты от стенок всегда и как они перераспределяются в других течениях? Это интересует механика.

Физиолог же расширяет круг этих вопросов. Его интересует, какое отношение результаты опыта имеют к течению в реальном сосуде. Не повлияло ли само течение в приборе на состояние крови? Как по данным опыта оценить затраты энергии на продвижение крови по сосуду? Изменяется ли построенная кривая под влиянием гепарина, O_2 , CO_2 , норадреналина? Является ли наклон кривой объектом физиологической регуляции и насколько он важен для нормального кровообращения?

Врача в свою очередь интересует, с какими медицинскими показателями коррелируют измерения и нельзя ли использовать данные опыта для диагностики? Нужно ли их учитывать, подбирая свойства кровезаменителей и определяя лечебную тактику?

Анализ этих и вытекающих из них вопросов составляет содержание экспериментальных и теоретических исследований в области реологии крови (под реологией крови в этой книге понимается исследование свойств только крови и ее составляющих).

К настоящему времени в механике сплошных сред имеется основа для изучения свойств и движения крови; накоплен огромный, хотя и недостаточно систематизированный экспериментальный материал о реологических свойствах крови. Авторы попытались изложить этот материал таким образом, чтобы можно было использовать его для выработки физиологических концепций. Тем самым авторы попытались дать ответы на приведенные выше вопросы, интересующие, по их мнению, физиологов, врачей и биомехаников.

Глава
ОСНОВЫ
К ИССЛЕДОВАНИЮ

Реология
форма
твердые
а отча
ских с
ний в
альны
рассмо
дения
венны

1. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ
СПЛОШНЫЕ

Многие
чения
Нижняя
ной ск
сопроти
жения
постоян
кость в
деление
порцион
 dv_x/dy ,
через γ
несенна
называе
 $\tau/\gamma = \eta$,
есть ко
ют, поч
на лин
течения
и т. п.
Всег
гие важ
уровне
 γ , η ? Ка

ОСНОВЫ РЕОЛОГИИ И ЕЕ ПРИЛОЖЕНИЙ К ИССЛЕДОВАНИЮ КРОВИ

Реологией называется область механики, которая изучает деформационные (реологические) свойства жидкостей, газов и твердых тел, способы установления и описания этих свойств, а отчасти — и их физическую природу. Описание реологических свойств материалов и запись соответствующих соотношений в математической форме требуют введения ряда специальных понятий и терминов, которые последовательно рассмотрены в этой главе. Кроме того, здесь излагаются сведения о составе крови и тех его особенностях, которые существенны для приложения реологических методов.

1. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПОНЯТИЯ МЕХАНИКИ СПЛОШНЫХ СРЕД

Многие работы по реологии крови начинаются с описания течения между параллельными пластинами (течения Куэтта). Нижняя пластина закреплена, а верхняя движется с постоянной скоростью U (рис. 1.1). Реальная жидкость оказывает сопротивление этому «сдвигу», поэтому для поддержания движения необходимо, чтобы на верхнюю пластину действовала постоянная сила f , тем большая, чем выше скорость U . Жидкость в зазоре движется так, что создается линейное распределение скорости: $v_x(y) = Uy/h$, т. е. скорость жидкости пропорциональна расстоянию от нижней пластины. Наклон dv_x/dy , равный в данном случае отношению U/h , обозначается через $\dot{\gamma}$ и называется скоростью сдвига (*shear rate*). Сила, отнесенная к площади пластинки S , обозначается символом τ и называется напряжением сдвига (*shear stress*). Отношение $\tau/\dot{\gamma} = \eta$, характеризующее сопротивление жидкости сдвигу, есть коэффициент вязкости. Иногда дополнительно разъясняют, почему в течении между пластинами скорость распределена линейно, добавляют сходные рассуждения относительно течения в трубе, рассматривая concentрические слои жидкости и т. п.

Всего этого, однако, недостаточно, чтобы ответить на многие важные вопросы. Например, какие свойства и процессы на уровне эритроцитов охватываются описанием в терминах τ , $\dot{\gamma}$, η ? Какова связь между понятиями давления и напряжения?

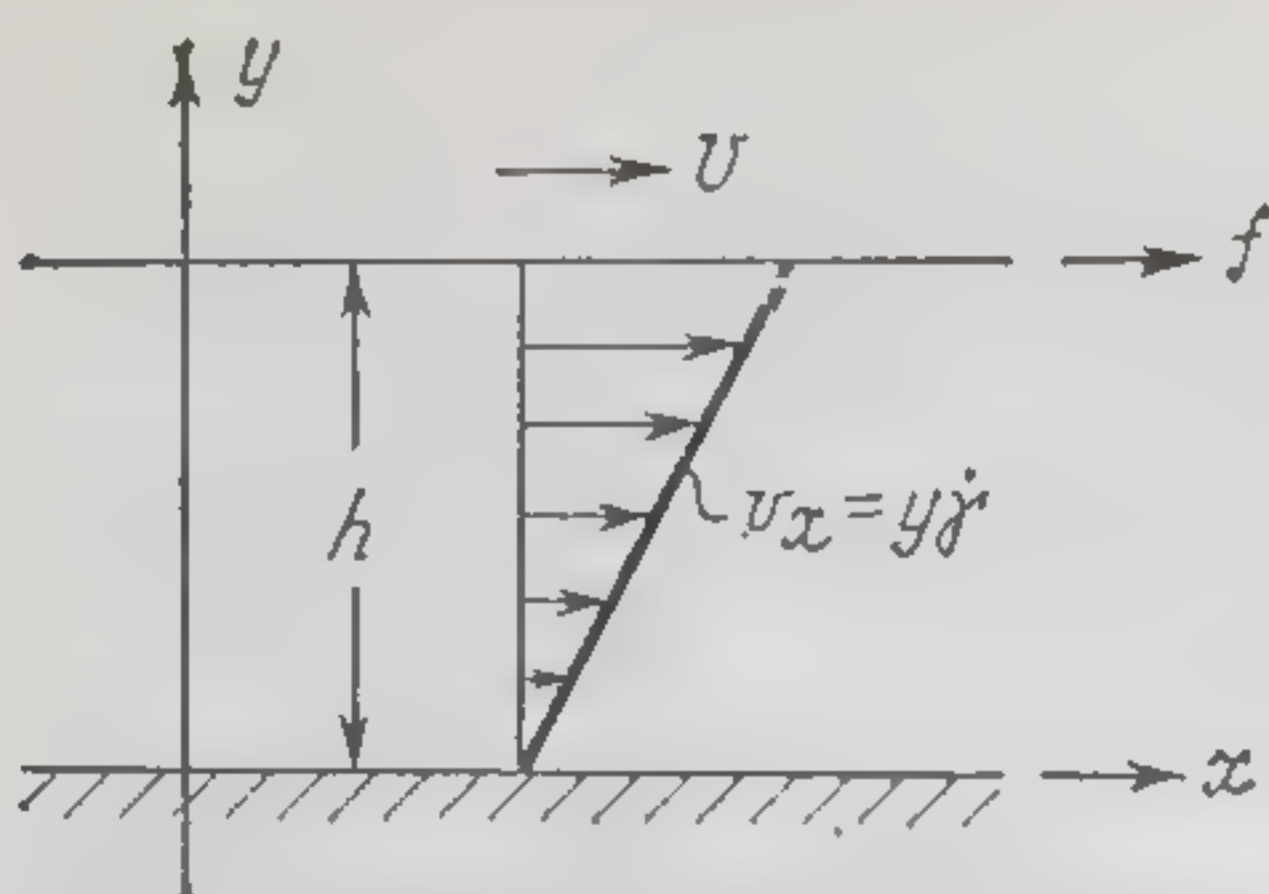


Рис. 1.1. Схема течения Куэтта.

Является ли величина η исчерпывающей характеристикой сопротивления крови сдвигу? Какой смысл имеют параметры τ , γ для течений в дуге аорты, в окрестности бифуркации сосуда, в капиллярах? На что, кроме гидравлического сопротивления, влияют вязкие свойства крови? Ответы на эти и многие другие вопросы будут даны в книге на основе последовательного рассмотрения и использования общих принципов механики сплошной среды.

1.1. Континуальный подход

1.1.1. Сплошная среда

В основе континуального подхода к физическим задачам лежит представление о «сплошной среде» (континууме), непрерывно заполняющей пространство, которой приписываются свойства, до тех пор тождественно совпадающие со свойствами реальной дискретной среды, пока не рассматриваются детали молекулярных размеров или очень короткие интервалы времени (порядка времени свободного пробега молекулы). Сплошная среда — это идеализация реальности, но принято называть сплошными средами и те реальные объекты, для которых эта идеализация имеет смысл.

Переход от описания реальной среды как совокупности очень большого числа индивидуальных молекул к континуальному описанию не всегда может быть выполнен строго. Это не мешает, однако, строить континуальное описание непосредственно, основываясь на опыте и интуиции и пользуясь соответствующим математическим аппаратом.

Реальная среда, твердая или жидкая, состоит из атомов и молекул, взаимодействующих между собой и находящихся в непрерывном беспорядочном тепловом движении. Идеализированная сплошная среда состоит из геометрических точек, движение которых воспроизводит только среднее движение молекул.

Отказ от воспроизведения теплового движения компенсируется приписыванием сплошной среде свойств переноса, т. е. диффузии, теплопроводности, вязкости.

Рассмотрим, например, молекулы реальной жидкой среды по две стороны от мысленно проведенной плоскости. В результате теплового движения молекулы пересекают эту плоскость в обоих направлениях, сталкиваясь на «чужой» стороне с другими молекулами, обмениваясь с ними количеством движения и энергией, вступая в химические реакции, и т. п. В сплошной среде это взаимодействие соседствующих объемов среды имитируется силами, распределенными по указанной плоскости, потоками массы, количества движения и энергии через нее, объемным выделением тепла и скоростью образования химических соединений.

Сказанное может быть с некоторыми видоизменениями перенесено на случай сред, имеющих внутреннюю надмолекулярную структуру. Например, жидкости, содержащие взвешенные частицы, следует рассматривать как сплошные среды, в том случае, когда размеры частиц много меньше размеров изучаемых объектов, а число частиц достаточно велико. Такие среды называют многофазными; важнейшими их характеристиками являются объемные концентрации и средний размер включений.

Сами элементы структуры можно рассматривать на основе механики сплошных сред. Вместе с тем совокупность этих элементов также можно моделировать сплошной средой, т. е. осуществить последовательно осредненное описание сначала совокупностей молекул, а затем — структурных элементов. Такое двойное осреднение влечет за собой появление в описании сплошной среды расширенного набора свойств.

1.1.2. Основные законы механики сплошных сред

Существуют две группы законов, отличающиеся местом в логической схеме континуального описания. К первой относятся законы, которые справедливы для всех сред: законы сохранения массы, количества движения, момента количества движения и энергии (*conservation laws*), второй закон термодинамики и уравнения Максвелла электромагнитного поля, ко второй относятся определяющие соотношения (*constitutive relations*), т. е. законы, которые характеризуют свойства конкретных сред и, в конечном счете, — проявления действия законов первой группы. Примерами определяющих соотношений служат закон диффузии Фика, закон теплопроводности Фурье и т. д. Определяющие соотношения, которые характеризуют способность среды к деформациям, например, закон Гука или закон вязкого трения Ньютона, называются реологическими соотношениями.

Рассмотрим, например, столб жидкости, внутри которого в начальный момент растворена примесь. В неподвижной жидкости примесь подчиняется закону сохранения массы: изменение массы примеси внутри некоторого слоя может происходить за счет диффузии через его границы. Но происходит диффузия или нет и, если происходит, то с какой скоростью определяется только способностью примеси диффундировать, которая выражается

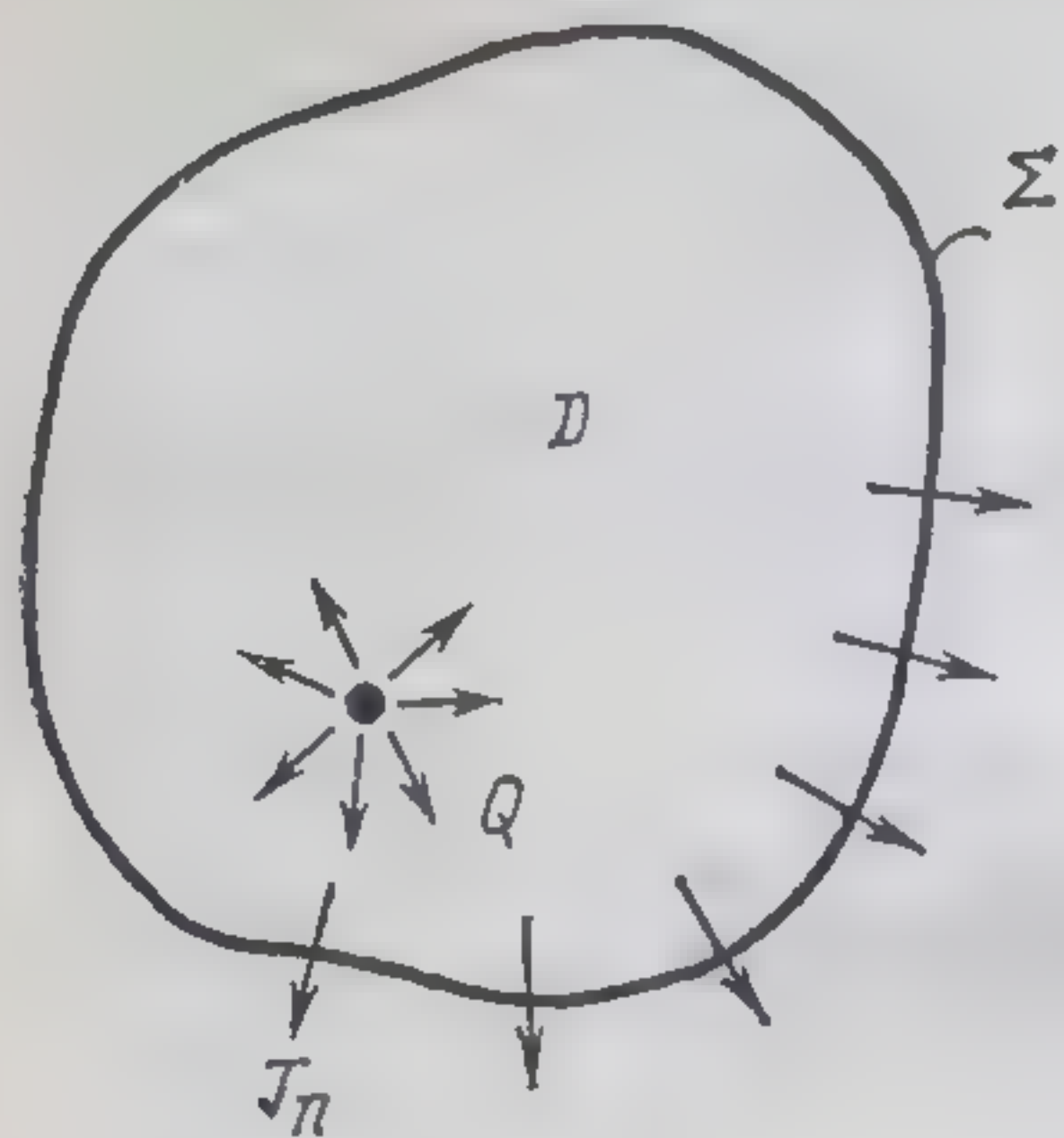


Рис. 1.2. Элементарный объем среды D , ограниченный поверхностью Σ .

«законом диффузии» и количественно характеризуется коэффициентом диффузии.

Законы сохранения массы, количества движения, момента количества движения и энергии принадлежат к широкому классу так называемых законов сохранения (или, что то же самое, законов баланса — *balance laws*), простая математическая формулировка которых может быть дана следующим образом.

Пусть A есть одна из названных величин, рассчитанная на единицу объема. Причиной изменения A могут быть, во-первых, порождение внутри выделенного в пространстве объема D (рис. 1.2) со скоростью Q в единице объема и, во-вторых, поток через границу Σ , плотность которого в направлении нормали к Σ есть J_n (плотностью потока называют его значение, рассчитанное на единицу поверхности). Формальный «баланс» характеристики A выражается равенством (граница объема Σ неподвижна):

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_D A dD = \int_D Q dD - \int_{\Sigma} J_n d\Sigma \quad (1.1)$$

Если отождествить A с плотностью среды ρ , то $Q = 0$, $J_n = \rho v_n$, где v_n — скорость по нормали к границе Σ , и уравнение 1.1 есть интегральная формулировка закона сохранения массы.

Если A отождествить с величиной ρC , где C — массовая концентрация растворенной примеси, то Q есть скорость химической реакции производства примеси, $J_n = \rho C v_n + j_n$, где j_n — диффузионный поток примеси, а $\rho C v_n$ — конвективный поток, обусловленный переносом примеси при движении среды в целом. В этом случае уравнение (1.1) есть интегральная формулировка закона сохранения массы примеси.

В качестве величины A могут фигурировать также вектор количества движения для среды в целом $\rho \mathbf{v}$ или для отдель-

ных ее компонент, полная энергия единицы объема среды или ее компонент и некоторые другие величины, что дает интегральную формулировку законов сохранения количества движения и энергии (см. раздел 1.3.3).

Из интегральных законов типа (1.1) следуют дифференциальные уравнения, определяющие изменения параметра A во времени и в пространстве, например в прямоугольной декартовой системе координат:

$$\begin{aligned} \frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}(v_x A) + \frac{\partial}{\partial y}(v_y A) + \frac{\partial}{\partial z}(v_z A) = \\ = Q - \frac{\partial j_x}{\partial x} - \frac{\partial j_y}{\partial y} - \frac{\partial j_z}{\partial z} \end{aligned} \quad (1.2)$$

Здесь v_x, v_y, v_z — составляющие вектора скорости по осям x, y, z , а j_x, j_y, j_z — составляющие потока величины A за вычетом его конвективной части, т. е.

$$j_x = J_x - v_x A, \quad j_y = J_y - v_y A, \quad j_z = J_z - v_z A$$

Балансовые уравнения (1.1) после отождествления A с какой-либо физической величиной, допускающей — по смыслу — интегрирование по объему, вводят понятия соответствующих «источников» Q и потоков J_n . Утверждения относительно связи Q, J_n с другими величинами, в первую очередь с самой A , конкретизируют свойства среды (исключение составляет случай $A = \rho$). Математические выражения этих утверждений суть определяющие соотношения.

1.1.3. Реология и другие области механики

Считается, что модель сплошной среды построена, если известны балансовые уравнения, отвечающие заданной подробности описания системы, а также — определяющие соотношения для всех Q, J_n и, наконец, условия, выполняющиеся на границах раздела данной среды и других сред. Наличие модели обеспечивает в принципе возможность рассчитать любое движение данной среды, т. е. найти значения всех представляющих интерес величин в любой момент времени и в любой точке пространства, занятого средой.

Предметом реологии являются деформационные (реологические) свойства и определяющие соотношения и, до известной степени, вообще модели сплошных сред. Реологические свойства, свойства переноса, определяющие соотношения — эти понятия относятся к материалу (жидкому или твердому), вне зависимости от того, в какую конструкцию включен материал и из каких субъединиц он состоит. Изучение конкретных процессов, скажем, течения жидкости в областях заданной формы, расчет прочности конструкций на основе известных

моделей среды — составляет содержание механики жидкости и газа (гидромеханики) и механики твердых деформируемых тел.

Решить конкретную задачу — означает вывести формально-математическим путем (и с помощью эксперимента) те следствия балансовых уравнений и определяющих соотношений, которые характеризуют данный конкретный объект. Эти следствия не являются универсальными физическими законами. Так, формула («закон») Пуазейля (см. раздел 15.2.1) есть следствие законов сохранения массы и количества движения, а также определяющих соотношений: условия постоянства плотности и закона вязкого трения Ньютона.

1.2. Кинематика сплошной среды

1.2.1. Деформации и скорости деформации

Изменение относительного положения частиц тела, связанное с их перемещением, или изменение взаимного расположения точек среды называется в механике деформацией (*strain, deformation*). Рассмотрим мысленно выделенный малый объем среды в близкие моменты времени t и $t + \Delta t$: пусть в момент $t + \Delta t$ объем имеет форму куба с ребрами, ориентированными вдоль осей прямоугольной системы координат. За время Δt произошли смещение на малое расстояние, малый поворот вокруг центра масс и деформация. Деформация складывается из удлинений (укорочений) вдоль каждой из осей и сдвигов («перекосов»). Произошедшие за время Δt деформации (рис. 1.3) измеряются относительными приращениями $\epsilon_x, \epsilon_y, \epsilon_z$ длины вдоль осей x, y, z и углами перекоса $\gamma_x, \gamma_y, \gamma_z$ вокруг этих осей. Удобно использовать единые обозначения для деформаций удлинения и сдвига: первые обозначать через ϵ с

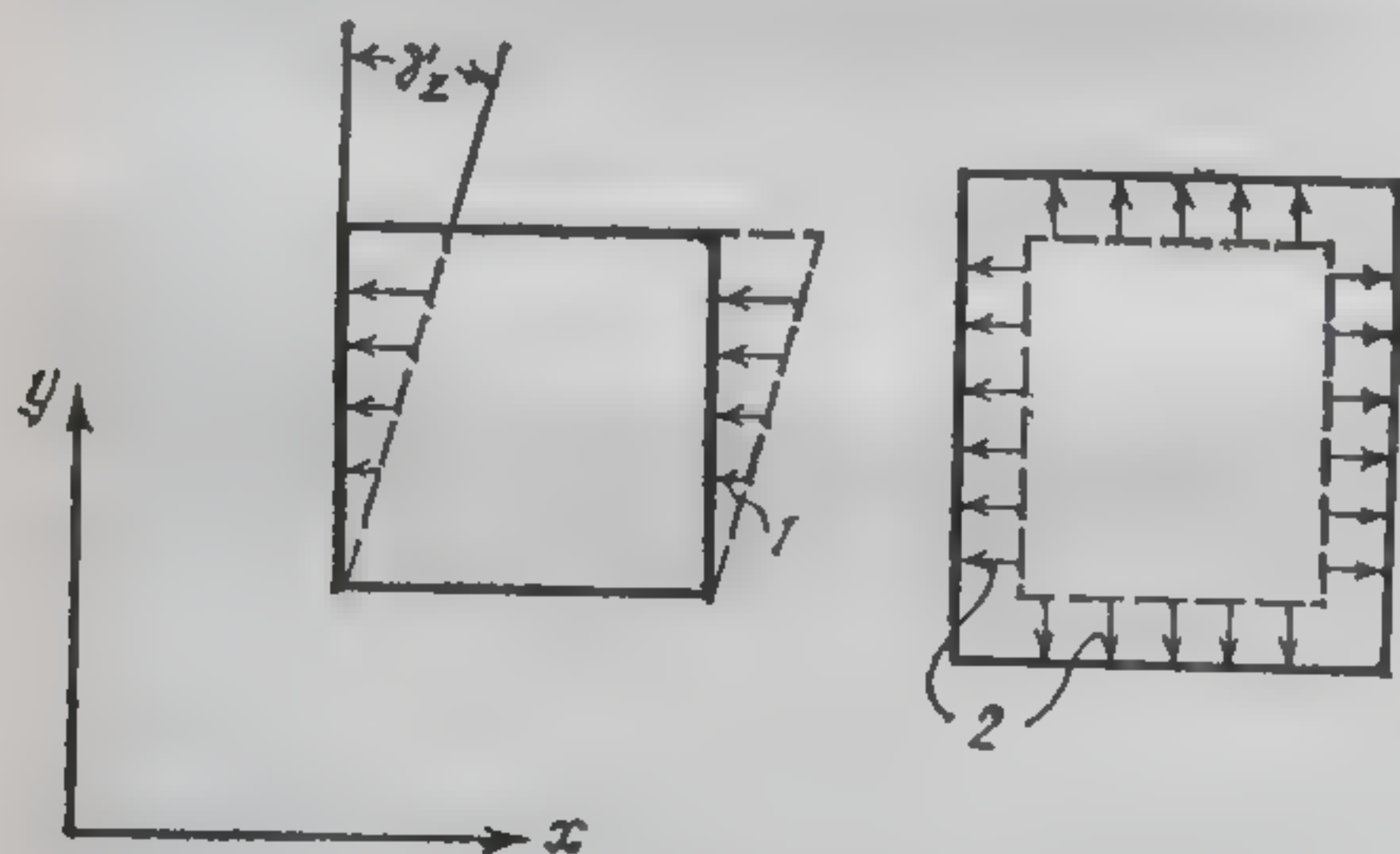


Рис. 1.3. Схема деформаций в плоскости x, y :
1 — сдвиг ($\epsilon_{xy} = 1/2 \gamma_z$), 2 — удлинение по осям x, y ($\epsilon_{xx}, \epsilon_{yy}$).

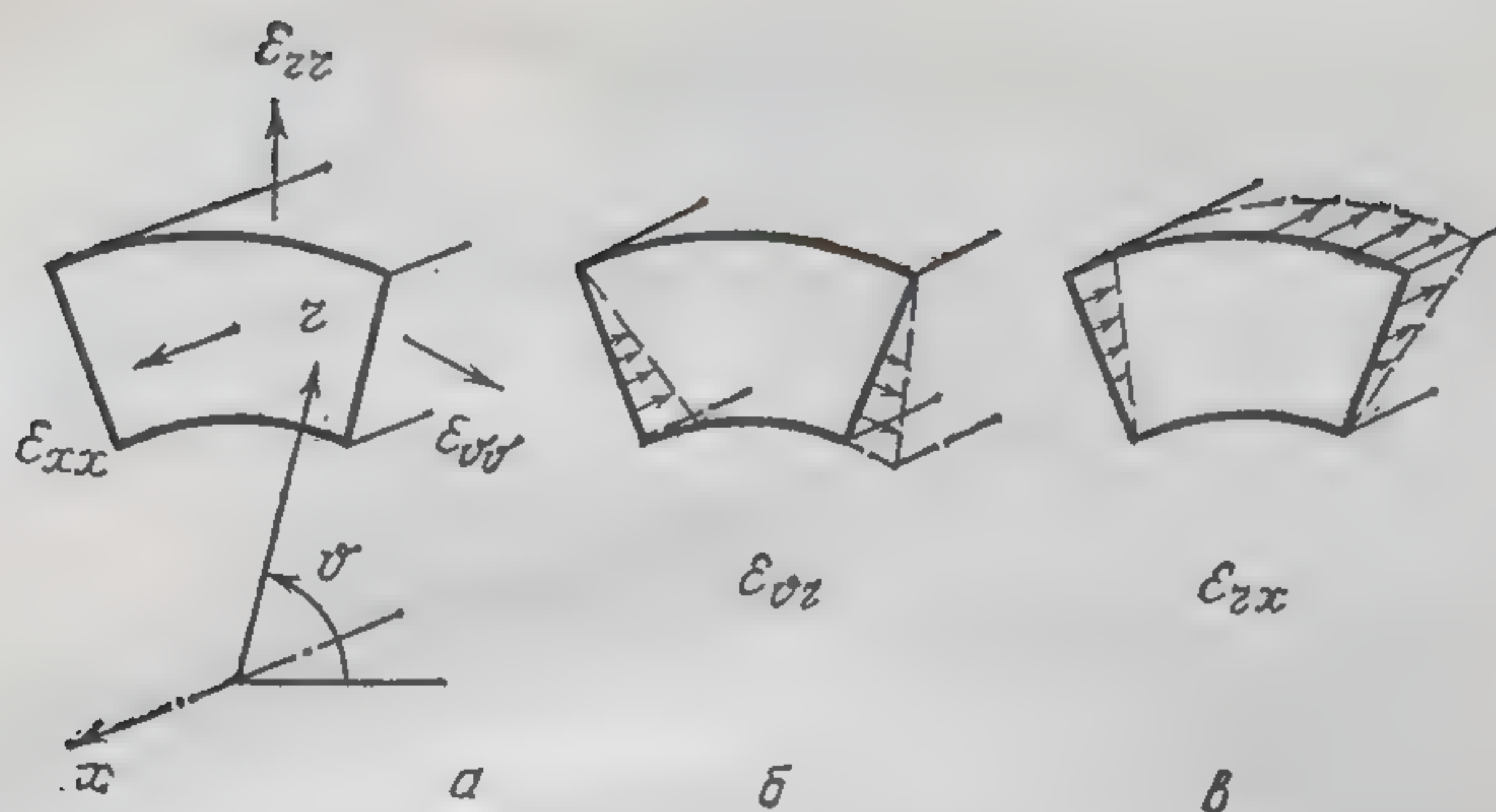


Рис 1.4. Деформации в цилиндрических координатах:

а) Система координат и удлинения по осям (ϵ_{xx} , ϵ_{rr} , $\epsilon_{\theta\theta}$), б) Сдвиг в плоскости θ, r ($\epsilon_{\theta r}$), в) Сдвиг в плоскости r, x (ϵ_{rx}).

двумя одинаковыми индексами, вторые — через ϵ с двумя различными индексами (не различая их порядка):

$$\epsilon_{xx} = \epsilon_x, \quad \epsilon_{yy} = \epsilon_y, \quad \epsilon_{zz} = \epsilon_z, \quad \epsilon_{xy} = \epsilon_{yx} = \frac{1}{2} \gamma_z, \quad \epsilon_{yz} = \epsilon_{zy} = \frac{1}{2} \gamma_x, \quad \epsilon_{zx} = \epsilon_{xz} = \frac{1}{2} \gamma_y$$

Изменения деформаций во времени характеризуются их скоростями (*strain rate, deformation rate*), которые выражаются производными по времени от составляющих деформации. Для скоростей деформации приняты обозначения e_{xx} , e_{yy} , e_{zz} , $e_{xy} = e_{yx}$, $e_{yz} = e_{zy}$, $e_{zx} = e_{xz}$. Размерность скорости деформации обратна размерности времени (s^{-1}).

В цилиндрических координатах r , θ , x составляющие деформаций и скоростей деформаций обозначаются как ϵ_{rr} , $\epsilon_{\theta\theta}$, ϵ_{xx} , $\epsilon_{r\theta} = \epsilon_{\theta r}$, $\epsilon_{\theta x} = \epsilon_{x\theta}$, $\epsilon_{xr} = \epsilon_{rx}$, ϵ_{rr} , $\epsilon_{\theta\theta}$, ϵ_{xx} , $\epsilon_{r\theta} = \epsilon_{\theta r}$, $e^{\theta} = e_{x\theta}$, $e_{xr} = e_{rx}$. Геометрический смысл некоторых составляющих деформаций в цилиндрических координатах иллюстрируется схемами на рис. 1.4.

1.2.2. Объемная деформация

Относительное изменение объема вычисляется через составляющие ϵ_{xx} , ϵ_{yy} , ϵ_{zz} :

$$\epsilon_v = (1 + \epsilon_{xx})(1 + \epsilon_{yy})(1 + \epsilon_{zz}) - 1$$

Если деформация шла с конечной скоростью малое время, то сами деформации малы и тогда приближенно

$$\epsilon_v \approx \epsilon_{xx} + \epsilon_{yy} + \epsilon_{zz}$$

Скорость объемной деформации поэтому выражается формулой

$$e_v = e_{xx} + e_{yy} + e_{zz}$$

Среды, у которых плотность ρ постоянна ($\dot{\rho} = 0$), называются несжимаемыми. В несжимаемой среде объемные деформации отсутствуют:

$$e_{xx} + e_{yy} + e_{zz} = 0 \quad (1.3)$$

1.2.3. Вихрь скорости

Мгновенная угловая скорость поворота, совершаемого малым элементом среды вокруг своего центра масс, представляет собой вектор, для которого принято обозначение Ω (с составляющими $\Omega_x, \Omega_y, \Omega_z$ или $\Omega_r, \Omega_\theta, \Omega_x$). Удвоенная угловая скорость 2Ω носит название вихря скорости (*vorticity*). Если же во всех точках среды $\Omega = 0$, то движение называют безвихревым (или потенциальным). Движение, сопровождающееся поворотом малых объемов, т. е. при $\Omega \neq 0$, называется вихревым. Недопустимо смешивать понятие вихревого движения с обыденным понятием вихря (или завихрения) как образования в потоке жидкости замкнутых траекторий частиц (см. раздел 5.2.1).

1.2.4. Соотношения между кинематическими параметрами

Рассмотрим мысленно выделенный малый объем сплошной среды в момент t и проследим за движением его точек в течение времени Δt . Пусть начальное положение некоторой точки представляется радиусом-вектором \mathbf{r} , а конечное — радиусом-вектором \mathbf{r}^1 . Вектор $\mathbf{u} = \mathbf{r}^1 - \mathbf{r}$ называют перемещением, а его производную по времени $\mathbf{v} = \dot{\mathbf{u}}$ — скоростью. Поскольку деформации характеризуют неодинаковость перемещений в различных точках среды, то они выражаются через производные от составляющих вектора перемещений по координатам, а скорости деформаций и вихрь аналогично характеризуют неодинаковость скоростей и выражаются через производные от составляющих вектора скорости по координатам.

Ниже приведем формулы, позволяющие вычислить составляющие скоростей деформации и вихря по скорости для трех важных течений.

а) Плоское сдвиговое течение (рис. 1.5а). Вектор скорости имеет единственную составляющую v_x вдоль оси x , зависящую только от координаты y . В этом случае

$$e_{xy} = e_{yx} = \frac{1}{2} \frac{\partial v_x}{\partial y}, \quad \Omega_z = -\frac{1}{2} \frac{\partial v_x}{\partial y} \quad (1.4)$$

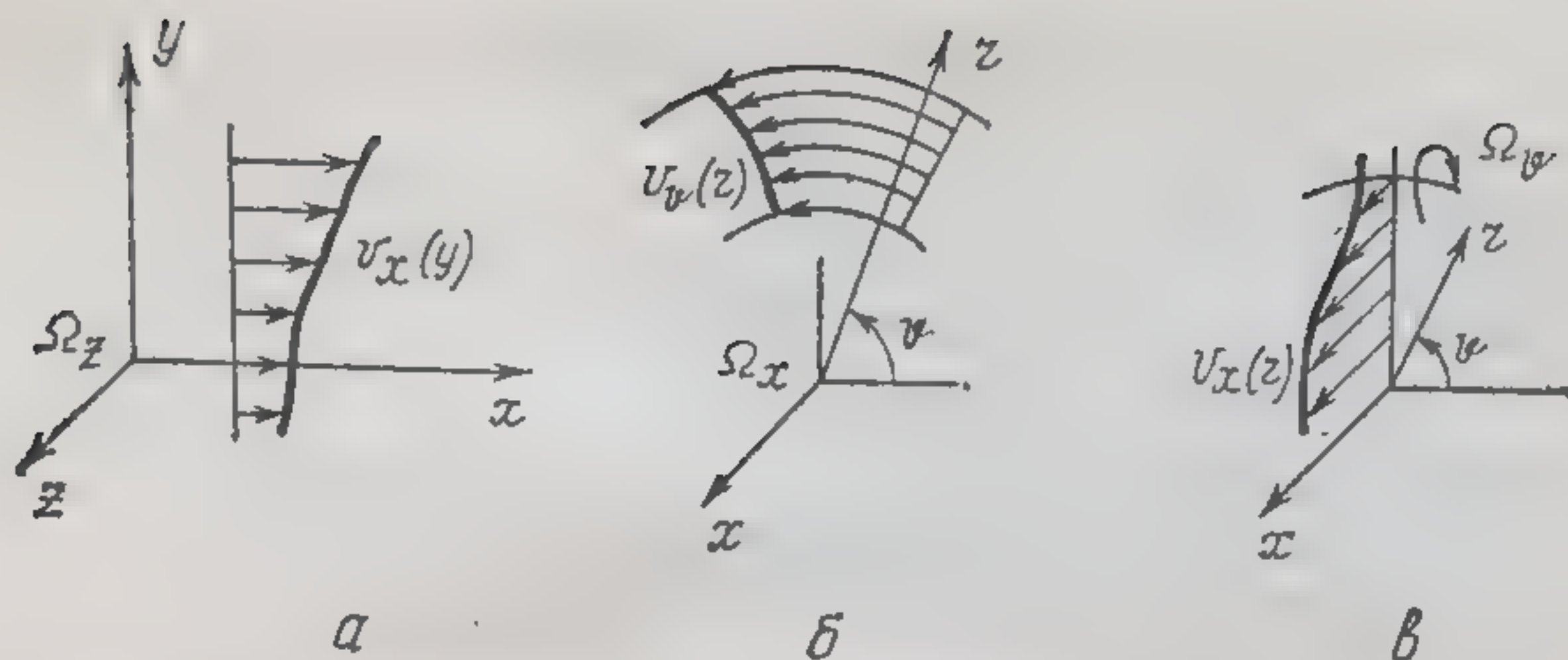


Рис. 1.5. Простейшие сдвиговые течения.

Остальные составляющие скоростей деформаций и вихря равны нулю.

б) Вращательное сдвиговое течение (рис. 1.5б). Вектор скорости имеет единственную составляющую v_θ в азимутальном направлении, зависящую от r . Ненулевые составляющие скоростей деформаций и вихря вычисляются по формулам:

$$e_{r\theta} = e_{\theta r} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v_\theta}{\partial r} - \frac{v_\theta}{r} \right), \quad \Omega_x = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v_\theta}{\partial r} + \frac{v_\theta}{r} \right) \quad (1.5)$$

в) Осесимметричное продольное сдвиговое течение (рис. 1.5в). Вектор скорости имеет единственную составляющую v_x вдоль оси x , зависящую от r . Ненулевые составляющие скоростей деформаций и вихря вычисляются по формулам:

$$e_{rx} = e_{xr} = \frac{1}{2} \frac{\partial v_x}{\partial r}, \quad \Omega_\theta = -\frac{1}{2} \frac{\partial v_x}{\partial r} \quad (1.6)$$

Во всех этих случаях удвоенную ненулевую составляющую скоростей деформации называют скоростью сдвига ($\dot{\gamma}$). Для сложных движений, когда отличны от нуля несколько составляющих скоростей деформации, под скоростью сдвига подразумевают характерную составляющую, важную по тем или иным соображениям.

1.2.5. Стационарность и однородность

В разделе 1.1.2 использовалась производная по времени от величины A , которая была обозначена через $\partial A / \partial t$, а в разделах 1.2.2 и 1.2.4 — производная, обозначенная точкой над соответствующей величиной. Это различие связано с тем, что можно следить как за изменением некоторой величины в определенной неподвижной точке пространства, так и за изменением этой величины в элементы среды, когда он проходит данную точку. Скорости изменений будут различными и для их обозначения используются символы $\partial A / \partial t$ и \dot{A} . Например,

при течении несжимаемой жидкости по сужающейся трубке, когда во входном сечении скорость постоянна, $dv/dt = 0$ для всех x , но $\dot{v} \neq 0$, так как каждый малый объем жидкости по мере продвижения ускоряется.

Процесс называют стационарным (*steady*), если его характеристики не зависят от времени во всех точках области, занятой средой. Неизменность характеристики в пространстве (производные по координатам при этом равны нулю) обозначают термином «однородность».

1.2.6. Тензоры

Выбор системы координат произволен, тогда как состояние среды — реальность, от координатной системы не зависящая. Объективность (в смысле такой независимости) описания среды достигается благодаря использованию инвариантных математических объектов: скаляров (например, плотность), векторов (перемещение, скорость) и тензоров. Скаляры — величины, не изменяющиеся при изменении системы координат. Компоненты же вектора при изменении системы координат меняются, но так, что длина и ориентация вектора в пространстве остаются прежними. Иными словами, вектор есть совокупность трех величин, «привязанных» к определенной системе координат и изменяющихся при переходе к другой системе координат строго определенным образом. Тензором (второго ранга) называется совокупность девяти величин (например, e_{xx}, \dots, e_{xz} или $\epsilon_{xx}, \dots, \epsilon_{xz}$), которые также «привязаны» к системе координат и меняются по определенному правилу при смене системы координат. Физически содержательные уравнения, связывающие величины, которые выражены через скаляры и составляющие векторов и тензоров, также сохраняют свой смысл при изменении системы координат.

Алгебраические комбинации составляющих векторов и тензоров, независимые от системы координат, называют скалярными инвариантами. Например, скалярный инвариант вектора a есть $|a| = \sqrt{a_x^2 + a_y^2 + a_z^2}$ — длина вектора. Важнейшие скалярные инварианты тензора скоростей деформации имеют вид:

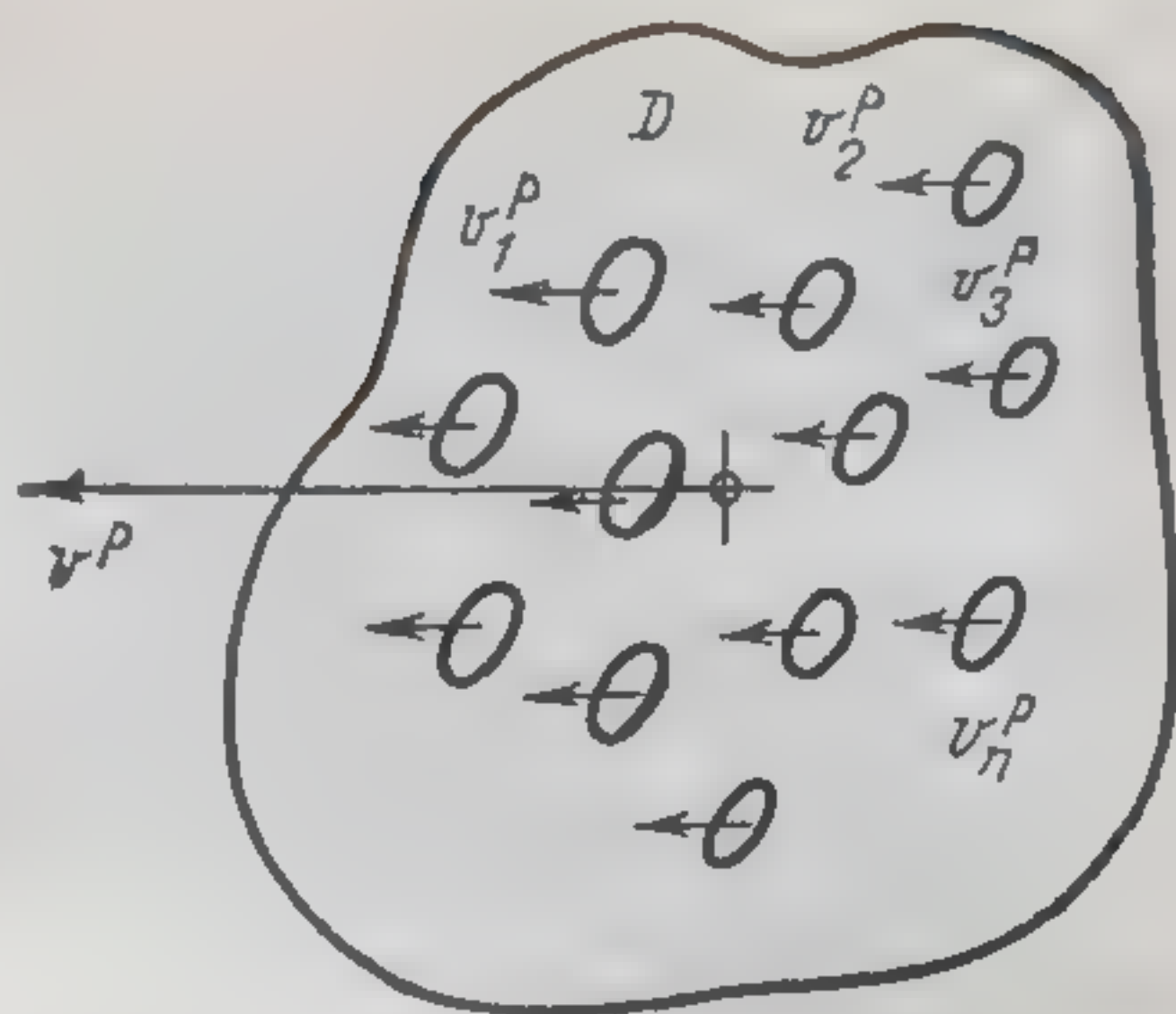
$$I_{1e} = e_{xx} + e_{yy} + e_{zz} \quad (1.7)$$

$$I_{2e} = \sqrt{2[e_{xx}^2 + e_{yy}^2 + e_{zz}^2 + e_{xy}^2 + e_{yx}^2 + e_{yz}^2 + e_{zy}^2 + e_{zx}^2 + e_{xz}^2]}$$

Согласно разделу 1.2.2, I_{1e} имеет смысл скорости объемных деформаций и для несжимаемых сред этот инвариант равен нулю. Инвариант I_{2e} содержит под знаком радикала сумму квадратов и обращается в нуль только при одновременном равенстве нулю всех составляющих скоростей деформации.

Рис. 1.6. Элементарный объем суспензии:

v_1^p, v_2^p, \dots — скорости индивидуальных частиц; v^p — скорость их центра масс.



Для несжимаемых сред I_{2e} характеризует интенсивность скоростей сдвиговых деформаций. Инварианты других тензоров образуются аналогично (см. 1.7).

Вместо того, чтобы перечислять всякий раз все компоненты тензоров, часто используют обозначения ϵ_{ij} или e_{ij} с указанием системы координат, в которой компоненты определены.

1.2.7. Многофазные среды

В реологии жидкостей и твердых тел, имеющих внутреннюю структуру, тензоры деформаций и скоростей деформаций недостаточны для описания кинематики деформирования. Выделим мысленно объем D , малый по сравнению с размерами области, занятой суспензией, но содержащий много частиц (рис. 1.6).

Пусть M_p и M_f — общие массы частиц и жидкости внутри объема D , тогда $M = M_p + M_f$ — общая масса вещества, а $C = M_p/M$ — массовая концентрация взвешенных частиц; ρ_p , ρ_f — истинные плотности взвешенных частиц и жидкости, V_p и V_f — объемы, занятые частицами и жидкостью внутри D , общий объем которой $V = V_p + V_f$. Тогда плотность смеси

$$\rho = M/V = \rho_p V_p/V + \rho_f V_f/V,$$

где V_p/V , V_f/V — объемные концентрации. В число характеристик состава суспензии входит также числовая концентрация взвешенных частиц N (число частиц в единице объема). Если внутри D имеется N_D частиц, то $N = N_D/V$. Величина $V_p/N_D = \omega$ представляет собой средний объем частицы.

Скорость v^p центра масс системы взвешенных частиц внутри D (рис. 1.6) и скорость центра масс жидкости v^f внутри D могут отличаться одна от другой: например, при оседании тяжелых частиц первая v^p направлена вниз, а вторая (v^f) — вверх, т. е. жидкость вытесняется частицами.

В модели многофазной среды, таким образом, в каждой точке среды определены два вектора скорости: v^f и v^p , а сово-

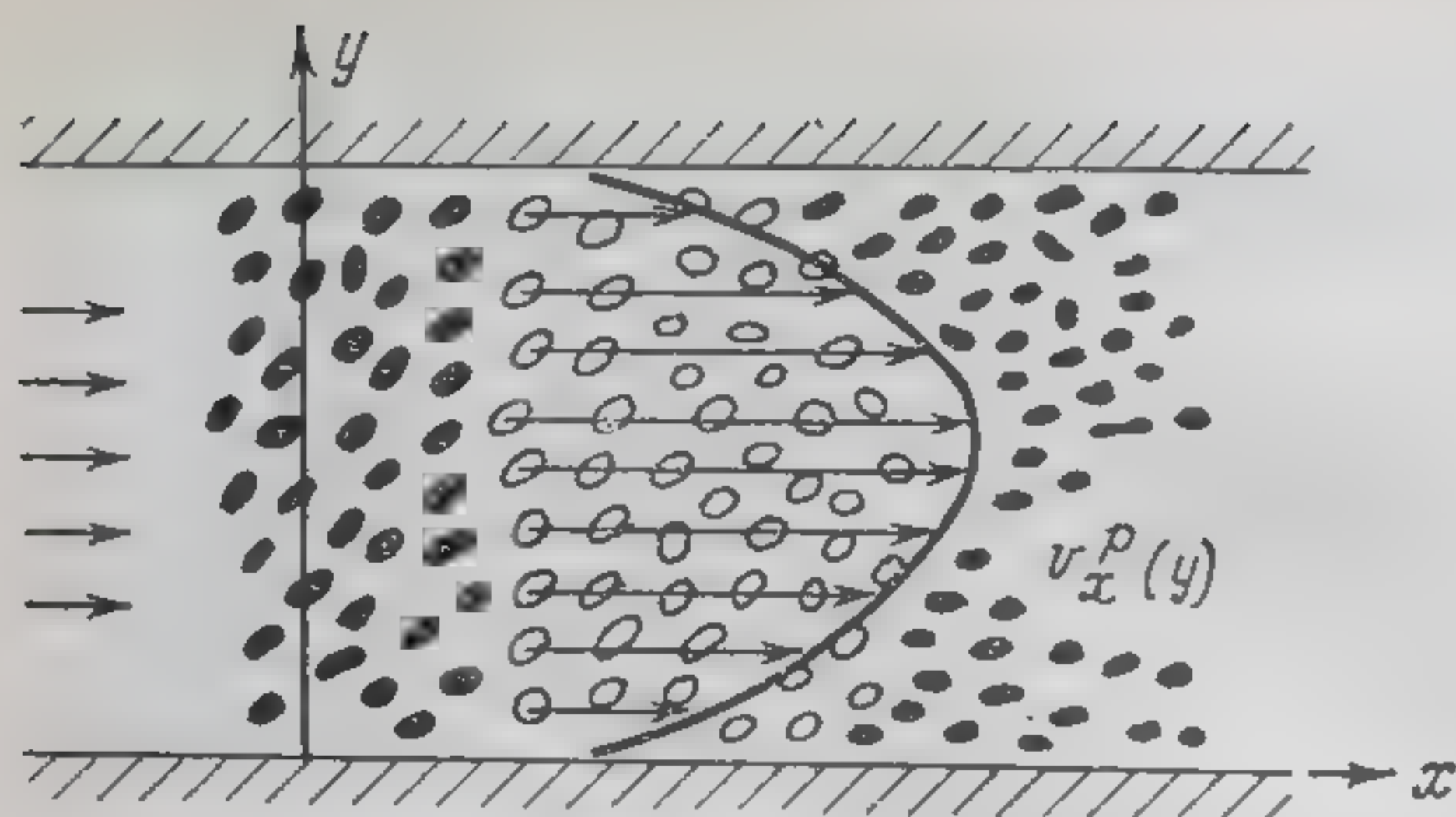


Рис. 1.7. Осредненный профиль скоростей частиц.

купность взвешенных частиц тем самым уподобляется своего рода сплошной среде. Деформации и скорости деформации в ней осредненно характеризуют взаимные смещения центров частиц. Например, в схеме течения, изображенной на рис. 1.7, $e_{xy}^p = 1/2 (dv_x^p/dy)$ — есть наклон профиля скоростей частиц. Аналогично и совокупность жидких «ячеек», окружающих частицы, также уподобляется сплошной среде. Смесь же рассматривается как две «взаимопроникающие среды».

Вместо того, чтобы оперировать с величинами скоростей фаз, измерять которые затруднительно, часто вводят две другие, эквивалентные в совокупности кинематические характеристики: среднемассовую скорость смеси v и диффузионную скорость частиц V^p :

$$v = Cv^p + (1 - C)v^f, \quad V^p = v^p - v = (1 - C)(v^p - v^f).$$

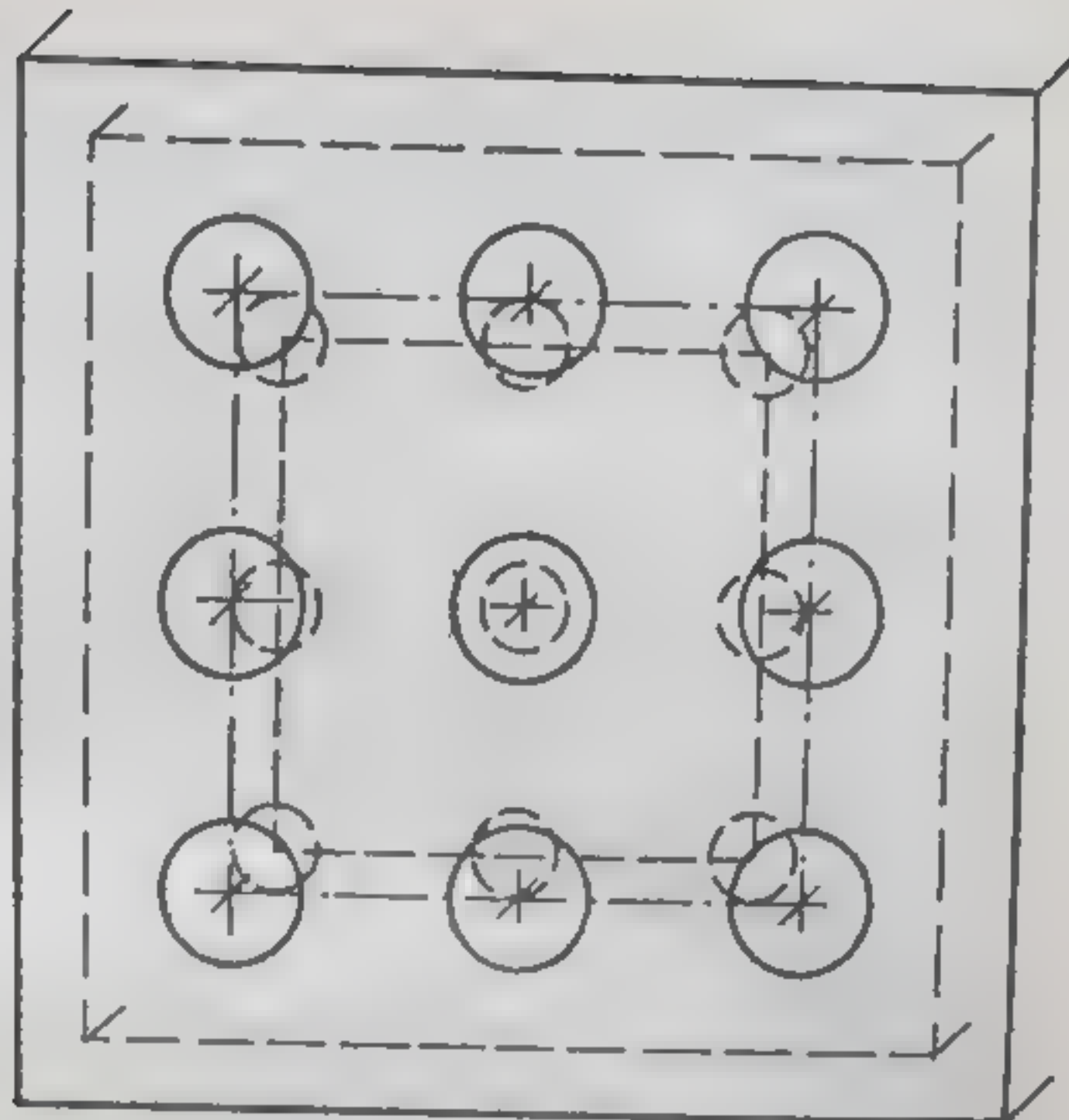
В единицах массы поток частиц через единичную площадку есть

$$\rho C v^p = \rho C (v + V^p) = \rho C v + \rho C V^p$$

и складывается из конвективного переноса частиц вместе со всей смесью $\rho C v$ и диффузионного потока $j^p = \rho C V^p$ (см. раздел 1.1.2). Диффузия — это относительное движение фаз (независимо от вызывающих его причин). Диффузионный поток, как и конвективный, выражается в $\text{кг/м}^2\text{с}$. Модели, оперирующие с кинематическими параметрами v, j^p называют односкоростными (одножидкостными, диффузионными) в отличие от двухскоростных моделей, оперирующих с параметрами v^p, v^f .

Рассматривая среду как бы при большем увеличении, можно снова воспользоваться понятиями деформаций и их скоростей, чтобы описать кинематику движений внутри каждой частицы независимо от ее движения как целого. При этом возникнут новые параметры, характеризующие в среднем про-

Рис. 1.8. Изменение объемов элементов смеси, положения входящих в него частиц и их объема.



цессы внутри частиц: вектор угловой скорости вращения частиц ω^p , внутренние деформации частиц $\epsilon_{xx}^{\text{micro}}$, ... и скорости внутренних деформаций частиц e_{xx}^{micro} , ..., обозначаемые обычно символами ω_{xx}^p, \dots

При больших объемной и числовой концентрациях взвешенных частиц процессы в жидкой фазе разумно рассматривать также на двух уровнях: то, что происходит внутри «ячеек», окружающих взвешенные частицы, и то, что происходит с совокупностью таких ячеек. Тогда возникают еще параметры $\omega^f, \omega_{xx}^f, \dots$, характеризующие угловую скорость вращения и скорость деформации внутри ячеек. Параметры $\omega^p, \omega_{xx}^p, \dots, \omega^f, \omega_{xx}^f, \dots$ называются скоростями микровращения и микродеформаций.

Пусть объем жидкости (рис. 1.8) находится при давлении p_0 . Внутри жидкости в «узлах» решетки расположены частицы. Объемные сжимаемости жидкости β_f и частиц β_p различны: при увеличении давления до p уменьшение объема каждой частицы будет зависеть только от β_p , а уменьшение всего объема и размеров «решетки» — от обоих коэффициентов сжимаемости. Иными словами, можно говорить об объемной деформации взвешенной фазы e^p (изменении расположения частиц), объемной деформации смеси и об объемной микродеформации в частицах e_p^{micro} как о мерах деформаций, имеющих различный физический смысл. Аналогично при рассмотрении сдвиговой деформации такого же объема различают сдвиг всей среды, сдвиг решетки и сдвиг внутри каждой частицы. Можно ввести и несколько скоростей деформаций, в том числе скорость микродеформаций.

Существуют возможности дальнейшей детализации описания смеси. Так, для взвешенных частиц с ярко выраженной асимметрией, например для стержнеобразных частиц, среднюю ориентацию частиц характеризуют вектором ориентации.

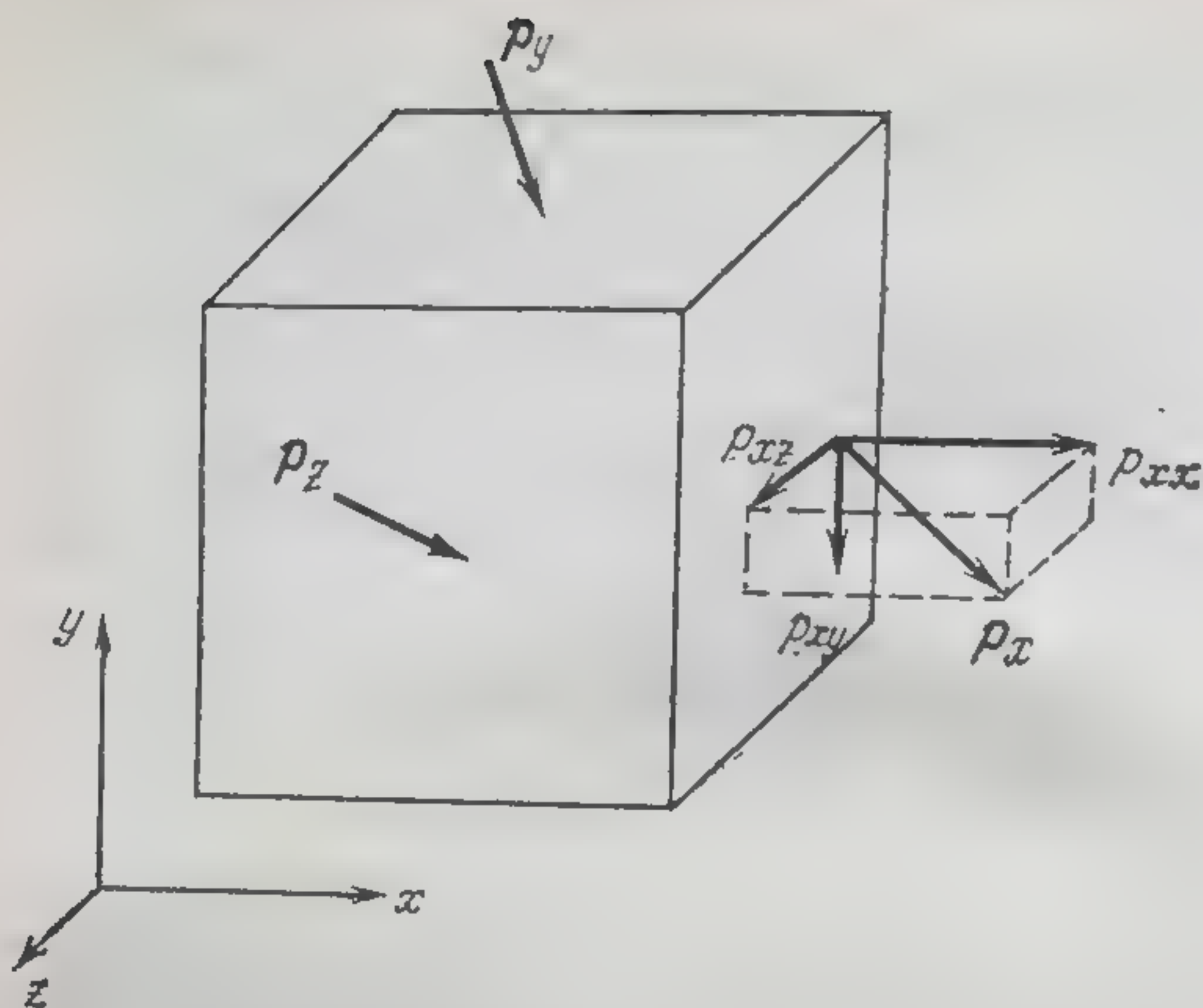


Рис. 1.9. Напряжения, действующие на грани единичного куба; для примера показано разложение p_x на составляющие.

1.3. Динамические параметры

1.3.1. Тензор напряжений

При рассмотрении мысленно выделенного малого объема сплошной среды действие на этот объем остальной («отброшенной») среды заменяют силами, приложенными по поверхности объема. Эти силы p_x , p_y , p_z , рассчитанные на единицу поверхности, называют напряжениями (точнее, силовыми напряжениями; см. подраздел 1.3.2). Нижним индексом отмечена ориентация площадки, на которой действует сила (p_x — на площадке, перпендикулярной оси x и т. д. — рис. 1.9). Каждый из векторов напряжений p_x , p_y , p_z можно разложить на составляющие по осям координат, обозначая через p_{xx} — проекцию p_x на ось x , через p_{zy} — проекцию p_z на ось y и т. д. Таким образом, напряжения имеют девять составляющих; их совокупность называется тензором напряжений. Составляющие p_{xx} , p_{yy} , p_{zz} называют нормальными, все остальные — касательными (сдвиговыми) напряжениями. Смысл этих названий соответствует ориентации напряжений: по нормали к площадке или в ее плоскости.

На среду в выделенном объеме действуют также внешние силы. Если внешние воздействия сводятся к распределенным силам, но не к парам сил, то тензор напряжений симметричен: $p_{xy} = p_{yx}$, $p_{zx} = p_{xz}$, $p_{yz} = p_{zy}$ (см. раздел 1.3.2).

Среднее арифметическое нормальных напряжений, взятое с обратным знаком, называется давлением и обозначается символом p :

$$p = -\frac{1}{3} (p_{xx} + p_{yy} + p_{zz}) \quad (1.8)$$

По традиции, нормальные напряжения считают положительными, если они растягивают элемент среды, а давление положительно, когда среда сжата. Давление и напряжения имеют одинаковую размерность и выражаются в $\text{Н/м}^2 = \text{Па}$. В покоящейся среде, заключенной внутри объема, на границе которого поддерживается постоянное давление p^e , касательные напряжения равны нулю, а нормальные одинаковы (закон Паскаля) и равны $(-p^e)$. Согласно (1.8), давление в среде равно p^e (см. далее 1.3.4). Нормальные напряжения по отдельности зависят от выбранной системы координат, а давление есть скалярная величина, что следует из формулы (1.8), представляющей p через первый инвариант (см. раздел 1.2.6) тензора напряжений.

1.3.2. Напряжения в многофазной среде

Иногда используют парциальные тензоры напряжений, составляющие которых находятся тем же путем, что и составляющие «общего» тензора, из рассмотрения сил, действующих отдельно на каждую из фаз внутри элементарного параллелепипеда. Общий тензор напряжений получается при сложении парциальных тензоров и тензора дополнительных напряжений, возникающих, если есть относительное движение фаз.

В многофазной среде, например в суспензии, важно также взаимодействие фаз. Силы взаимодействия определяют, в частности, степень увлечения взвешенных частиц несущей жидкостью. Количественно силы взаимодействия характеризуют вектором \mathbf{R} , который есть сумма сил, действующих со стороны жидкости на частицы, заключенные в единице объема суспензии. Со стороны частиц на жидкость действует сила $(-\mathbf{R})$.

Со стороны потока на обтекаемое им тело действуют сила (равнодействующая) и момент (пара сил), роль которого тем меньше, чем меньше размер тела. Однако, если необходимо учесть эффекты, связанные с конечным размером взвешенных частиц, то наличие момента сил следует принимать во внимание. В частности, должны допускаться распределенные по границам выделенного объема (содержащего взвешенные частицы) моменты сил, что ведет к понятию тензора моментных напряжений (*couple stress*). При этом тензор силовых напряжений может быть несимметричен ($p_{xy} \neq p_{yx}, \dots$).

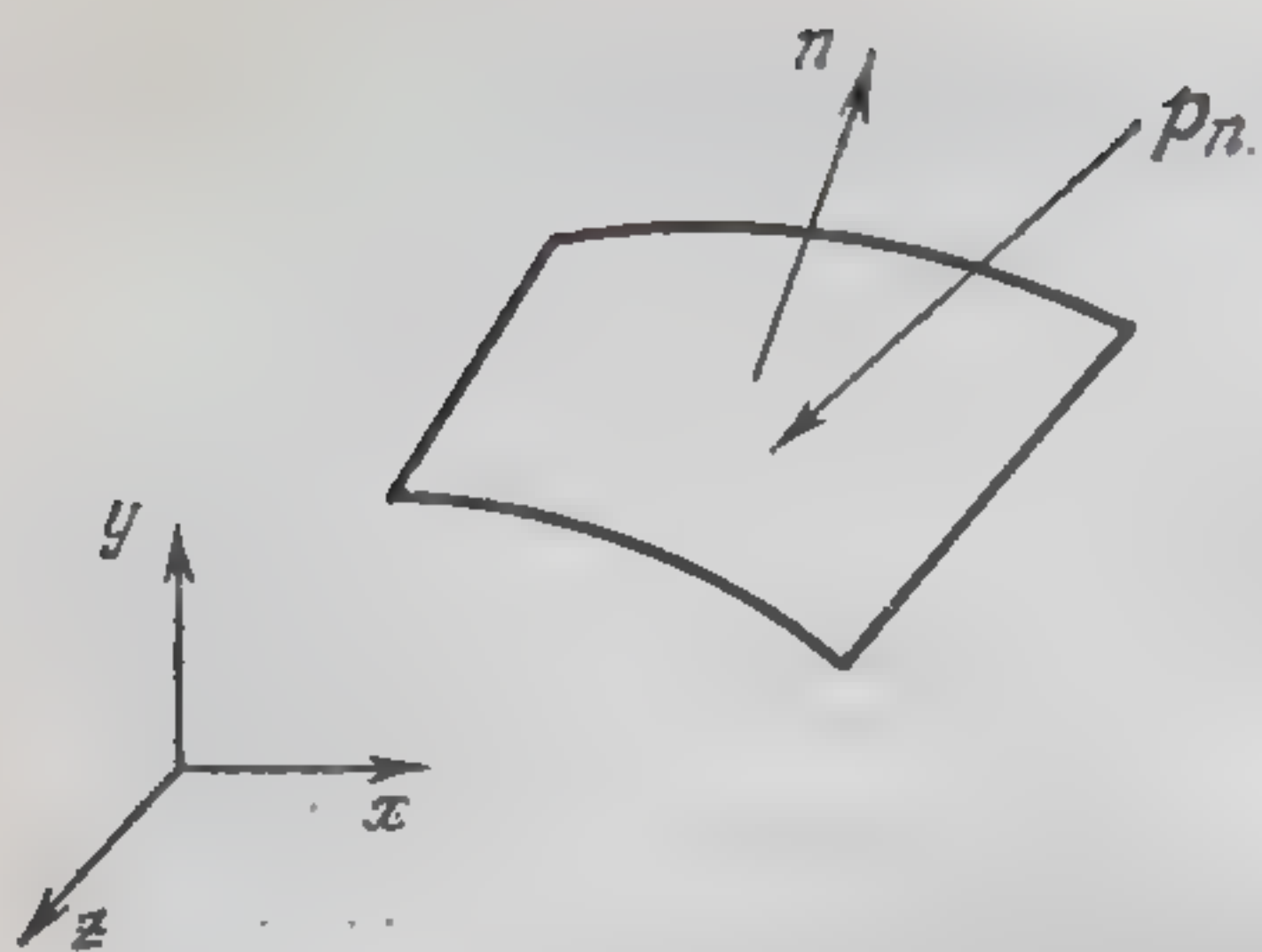


Рис. 1.10. Элементарная площадка, нормаль n , напряжение p_n .

Составляющие силовых напряжений, в силу своего усредненного смысла, не учитывают деталей распределения напряжений во взвешенных частицах и в окружающих жидких ячейках; некоторые из этих деталей характеризуют так называемым тензором избыточных напряжений (*extra stress*). Понятия моментных и избыточных напряжений иногда вводят для каждой фазы отдельно как парциальные напряжения с соответствующим названием.

Наконец, взаимодействие фаз не всегда сводится только к силе R ; существует и моментное взаимодействие, количественно характеризующее вектором M , получаемым путем сложения пар сил, действующих со стороны жидкости на взвешенные частицы в единице объема суспензии.

1.3.3. Уравнения сохранения количества движения

Уравнения движения сплошной среды представляют собой, в конечном счете, следствия закона сохранения количества движения для материальной точки. Уравнение сохранения количества движения для суспензии получают в интегральной форме из балансового уравнения (1.1), если положить $A = \rho v$, а в качестве плотности потока количества движения принять вектор $J_n = \rho v v_n - p_n$ и в качестве Q — вектор внешних сил f , действующих на единицу объема внутри области D . Здесь v_n — составляющая скорости по нормали к пограничной поверхности, p_n — вектор напряжений на площадке с нормалью n (рис. 1.10). Вектор p_n задан в каждой точке его проекциями на оси координат и в конечном счете — составляющими тензора напряжения p_{xx}, \dots, p_{zx} . В итоге из (1.1) получим:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_D \rho v dD = \int_D f dD - \int_{\Sigma} \rho v v_n d\Sigma + \int_{\Sigma} p_n d\Sigma \quad (1.9)$$

Уравнение сохранения количества движения $\rho C v^p$ для взвешенных частиц в суспензии получают, положив

$J_n = \rho C v^p v_n^p - p_n^p$ и $Q = f^p + R$, где p_n^p — вектор парциальных напряжений, R — сила межфазного взаимодействия, а f^p — внешняя сила, действующая на частицы. Из (1.1) тогда следует:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_D \rho C v^p dD = \int_D f^p dD + \int_D R dD - \int_{\Sigma} \rho C v v_n^p d\Sigma + \int_{\Sigma} p_n^p d\Sigma \quad (1.10)$$

Уравнение сохранения количества движения для жидкой фазы аналогично по строению формуле (1.10) и включает в себя парциальные напряжения p_n^f .

Дополнительные уравнения сохранения количества движения, учитывающие внутренние движения в частицах или жидких ячейках, содержат в себе моментные и избыточные напряжения. Уравнения сохранения момента количества движения выражают «баланс» между инерцией во вращательном движении и приложенными моментами сил. Они содержат в себе моментные напряжения, а при написании для каждой из фаз — парциальные моментные напряжения и момент межфазного взаимодействия M .

1.3.4. Распределение напряжений в простых течениях

Уравнения сохранения массы и количества движения, как указано в разделе 1.1.2, без привлечения определяющих соотношений не дают полной информации о движении самой среды. В некоторых специальных случаях удастся сразу найти распределение напряжений. Так, для покоящейся однородной изотропной жидкости оказывается, что нормальные напряжения равны между собой: $p_{xx} = p_{yy} = p_{zz} = -p$, т. е. закон Паскаля выводится как следствие закона сохранения количества движения.

Для трех специальных стационарных течений (см. раздел 1.2.4) без учета силы тяжести верны следующие формулы:

а) плоское сдвиговое течение (рис. 1.5 а):

$$p_{xx} = ax + b, \quad p_{yx} = p_{yx}(y_0) - y \frac{dp_{xx}}{dx} \quad (a, b, y_0 = \text{const}) \quad (1.11)$$

б) вращательное сдвиговое течение (рис. 1.5 б):

$$p_{rr} = - \int_{r_0}^r \rho \frac{v_\theta^2}{r} dr + p_{rr}(r_0), \quad p_{r\theta} = p_{r\theta}(r_0) \frac{r_0^2}{r^2} \quad (r_0 = \text{const}) \quad (1.12)$$

в) осесимметричное продольное сдвиговое течение (рис. 1.5 в):

$$p_{xx} = ax + b, \quad p_{rx} = - \frac{r}{2} \frac{dp_{xx}}{dx} \quad (a, b = \text{const}) \quad (1.13)$$

Как сказано на с. 11, из законов сохранения следуют уравнения сохранения массы и количества движения в дифференциальной форме, которые здесь не приводятся. Из них, в частности, следуют формулы (1.11) — (1.13).

1.3.5. Уравнение диффузии

Из закона сохранения массы взвешенных частиц для суспензии, записанного в форме (1.1), следует дифференциальное уравнение диффузии:

$$\begin{aligned} \rho \left(\frac{\partial C}{\partial t} + v_x \frac{\partial C}{\partial x} + v_y \frac{\partial C}{\partial y} + v_z \frac{\partial C}{\partial z} \right) = \\ = Q - \frac{\partial j_x^p}{\partial x} - \frac{\partial j_y^p}{\partial y} - \frac{\partial j_z^p}{\partial z} \end{aligned} \quad (1.14)$$

где C — массовая концентрация, j^p — вектор диффузионного потока, Q — скорость порождения массы частиц (в $\text{кг/м}^3 \cdot \text{с}$). То же уравнение в цилиндрических координатах имеет вид:

$$\begin{aligned} \rho \left(\frac{\partial C}{\partial t} + v_r \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{v_\vartheta}{r} \frac{\partial C}{\partial \vartheta} + v_x \frac{\partial C}{\partial x} \right) = \\ = Q - \frac{\partial j_r^p}{\partial r} - \frac{j_r^p}{r} - \frac{1}{r} \frac{\partial j_\vartheta^p}{\partial \vartheta} - \frac{\partial j_x^p}{\partial x} \end{aligned} \quad (1.15)$$

Аналогичные уравнения справедливы для числовой концентрации частиц N ; например, в прямоугольных координатах:

$$\frac{\partial N}{\partial t} + v_x \frac{\partial N}{\partial x} + v_y \frac{\partial N}{\partial y} + v_z \frac{\partial N}{\partial z} = \Gamma - \frac{\partial j'_x}{\partial x} - \frac{\partial j'_y}{\partial y} - \frac{\partial j'_z}{\partial z} \quad (1.16)$$

где $j' = Nj^p/C\rho$ — диффузионный поток (в других единицах измерения), Γ — скорость порождения частиц (в $\text{м}^3 \cdot \text{с}^{-1}$).

Дифференциальные уравнения сохранения количества движения для взвешенных частиц, которые следуют из формулы (1.10), имеют вид (для краткости выписано только уравнение в проекции на ось x):

$$\begin{aligned} \frac{\partial (\rho C v_x^p)}{\partial t} + \frac{\partial (\rho C v_x^p v_x^p)}{\partial x} + \frac{\partial (\rho C v_x^p v_y^p)}{\partial y} + \frac{\partial (\rho C v_x^p v_z^p)}{\partial z} = \\ = f_x^p + R_x + \frac{\partial p_{xx}^p}{\partial x} + \frac{\partial p_{yx}^p}{\partial y} + \frac{\partial p_{zx}^p}{\partial z} \end{aligned} \quad (1.17)$$

Если здесь перейти от переменной v^p к переменной $j^p = \rho C(v^p - v)$, то уравнение (1.17) превратится в уравнение относительно диффузионного потока. Это означает, что «закон

диффузии» есть следствие закона сохранения количества движения для диффундирующих частиц. В частности, при определенных предположениях из уравнения (1.17) можно вывести закон Фика.

1.4. Статистические и термодинамические параметры

1.4.1. Флуктуационное движение

Для суспензий, содержащих большое количество взвешенных частиц, их расположение, как правило, не бывает геометрически упорядоченным; нет упорядоченности и в их скоростях. Это означает, что состав и движение среды описываются «в среднем» с привлечением (хотя и не всегда осознанным) статистических соображений. Континуальное описание отражает средние параметры и совокупностей молекул, и совокупностей взвешенных частиц, т. е. «двух уровней» беспорядка. Второй, более крупный уровень беспорядка, который далее будет называться флуктуационным движением, служит причиной возникновения новых параметров, являющихся крупномасштабными аналогами уже известных — напряжений, температуры и т. д.

В многофазных средах, в частности в суспензиях, обычная температура фазы соответствует средней кинетической энергии молекулы, приходящейся на одну степень свободы в беспорядочном тепловом движении. Беспорядочное движение молекул происходит внутри взвешенных частиц или объемов жидкости, которые также движутся беспорядочно, и два этих беспорядка, в общем, самостоятельны. Пользуясь общими идеями статистической физики, можно ввести флуктуационную температуру как среднюю кинетическую энергию беспорядочного движения взвешенной частицы в расчете на одну ее степень свободы. Наряду с флуктуационной температурой можно ввести флуктуационное давление, флуктуационные напряжения и т. п., подразумевая под ними ту часть давления или напряжений, которая обязана своим происхождением беспорядочному движению взвешенных частиц. В ряде случаев аналогия может быть и продолжена: появится уравнение состояния взвешенной фазы, связывающее флуктуационное давление с флуктуационной температурой и числовой концентрацией частиц. Имея в виду определенное внешнее сходство в поведении взвешенных частиц и молекул (хотя и на разных уровнях), иногда говорят о «газе взвешенных частиц».

Суть различия между тепловым движением молекул (самоподдерживающимся) и флуктуационным движением становится ясной при рассмотрении причин последнего. Очевидно, что придав в некоторый момент взвешенным в суспензии частицам определенные скорости и предоставив затем части-

цы самим себе, удастся получить лишь временное флуктуационное движение: частицы затормозятся, а первоначально сообщенная им энергия превратится в тепло благодаря вязкому трению в окружающей жидкости. Полного торможения не произойдет, так как сохранится броуновское движение частиц, хотя и очень медленное, если частицы крупные. Интенсивность (в энергетических единицах) этого движения будет точно соответствовать температуре (обычной) окружающей жидкости и самих частиц.

Чтобы отличное от броуновского флуктуационное движение могло существовать сколь угодно длительное время, необходимо сообщать суспензии энергию. Часто встречается гидродинамическое поддержание флуктуаций, состоящее в том, что часть энергии, затрачиваемой на поддержание движения суспензии, постоянно передается частицам. Если концентрация частиц велика, то в сдвиговом потоке неизбежны столкновения частиц, в результате которых их траектории будут искажаться случайным образом. Движение частиц будет складываться поэтому из регулярной (средней) и случайной (флуктуационной) составляющих (кинематические параметры, введенные в разделе 1.2.7, относятся только к регулярному движению). Случайное движение частиц, в свою очередь, влечет за собой случайное движение в жидкой фазе.

Флуктуационное движение в суспензиях иногда называют «псевдотурбулентностью». Псевдотурбулентность и истинная турбулентность, несмотря на некоторое внешнее сходство, совершенно различные явления (см. раздел 15.2.1).

1.4.2. Законы термодинамики

Первый закон термодинамики (закон сохранения энергии) для малого объема среды D можно сформулировать в виде уравнения притока тепла:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_D \rho U dD = \Phi - \int_{\Sigma} (q_n + \rho U v_n) d\Sigma \quad (1.18)$$

Здесь U — внутренняя энергия единицы массы среды, q — вектор потока тепла. Работа сил вязкости, зависящая от напряжений и скоростей деформации, обозначена символом Φ .

В суспензии внутренняя энергия U часто может быть представлена суммой $U = U_T + U_F$, где U_T и U_F составляющие внутренней энергии, связанные с тепловым движением молекул и флуктуационным движением. Аналогичное разбиение возможно и для теплового потока. Вместо (1.18) тогда допустимо записать два балансовых уравнения:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_D \rho U_T dD = \Phi_T - \int_{\Sigma} (q_n^T + \rho U_T v_n) d\Sigma + \Theta, \quad (1.19)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_D \rho U_F dD = \Phi_F - \int_{\Sigma} (q_n^F + \rho U_F v_n) d\Sigma - \Theta,$$

где Θ — скорость диссипации флуктуационной энергии (превращения ее в тепло), Φ_F — скорость порождения флуктуационной энергии $\Phi_T = \Phi - \Phi_F$. Согласно второму из уравнений (1.19), флуктуационная энергия может запасаться в частицах и передаваться — подобно обычному теплу — по среде.

Состояние, к которому спонтанно стремится изолированная система, называют термодинамическим равновесием. Реальные тела находятся в состоянии отклонения от равновесия, а идущие в них спонтанные процессы стремятся приблизить систему к равновесию; в этом проявляется действие второго закона термодинамики.

1.5. Определяющие соотношения

Определяющие соотношения призваны расшифровать содержание входящих в балансовые уравнения потоков J_n и той части источников Q , которая отражает внутренние процессы в среде (см. 1.1). Из соображений, изложенных выше, ясно, что расшифровке подлежат составляющие напряжений p_{xx}, \dots, p_{zz} для среды в целом; составляющие диффузионного потока частиц j_x^p, j_y^p, j_z^p и потока тепла q_x, q_y, q_z , а также скорость рождения частиц Γ . Эти величины должны быть выражены математически через кинематические параметры (деформации и скорости деформаций), характеристики состава среды и температуру.

Для многофазных сред в расшифровке нуждаются также силы межфазного взаимодействия, парциальные напряжения (а при более детальном описании — моментные и избыточные напряжения), момент взаимодействия, поток флуктуационной энергии, диффузионный поток примеси, которая содержится в суспензии (например, растворена в жидкой фазе), скорость превращения энергии флуктуаций в тепло. В число величин, через которые все эти параметры должны быть выражены, входят деформации и скорости деформаций для фаз, скорости микродеформаций, угловые скорости вращения, флуктуационная и обычная температуры, концентрации.

Каждой из определяемых величин нетрудно интуитивно поставить в соответствие одну основную величину, через которую она могла бы быть выражена. Например, для простого описания суспензии напряжения естественно выражать через

скорости деформаций, диффузионный поток — через градиент* концентрации, тепловой поток — через градиент температуры. На самом деле определяющие соотношения не всегда сводятся к такому попарному соответствию: известный из физики эффект термодиффузии связывает, например, диффузионный поток с градиентом температуры.

В самых простых случаях определяющие соотношения имеют алгебраический вид, однако часто приходится иметь дело с соотношениями, скажем, в виде дифференциальных уравнений (см. раздел 2.1.3.2).

Разнообразие определяющих соотношений для известных уже материалов необычайно велико, однако отнюдь не любые соотношения допустимы.

а) Определяющее соотношение не может содержать в себе в качестве аргумента скорость среды \mathbf{v} (или частиц \mathbf{v}^p), поскольку \mathbf{v} изменяется при переходе к равномерно движущейся системе координат, а определяющее соотношение при этом изменять свой вид не должно (закон Гука, скажем, для образцов на Земле и в космическом корабле один и тот же). Поэтому в определяющие соотношения входят только разности или производные скоростей. Аналогично определяющие соотношения (за некоторыми исключениями) не должны содержать угловых скоростей вращения среды $\mathbf{\Omega}$ или частиц $\mathbf{\omega}^p$, но могут содержать разности угловых скоростей или их производные.

б) Определяющее соотношение не может произвольно связывать величины разной математической природы, например скаляр и вектор. Действительно, если бы, например, плотность (скаляр) зависела бы не только от температуры и давления (скаляров), но еще и от составляющих некоторой функции \mathbf{f} (вектора) по осям координат, то в уравнении

$$\rho = F(\rho, T, f_x, f_y, f_z)$$

правая часть — в отличие от левой — зависела бы от выбора направления осей координат. Исключение составляет случай, когда составляющие \mathbf{f} входят в виде комбинации

$$\sqrt{f_x^2 + f_y^2 + f_z^2},$$

т. е. длины вектора, которая есть скалярный инвариант, не зависящий от выбора координатной системы (см. раздел 1.2.6).

в) Недопустимы соотношения, приводящие к тому, что модель предсказывает неограниченное нарастание во времени малых отклонений от любого стационарного состояния материала, причем независимо от того, в какую конструкцию материал включен. С этой точки зрения, например, коэффи-

* Напомним, что градиентом скалярной величины a называется вектор с составляющими $da/dx, da/dy, da/dz$.

циент объемной сжимаемости для упругого материала не может быть отрицательным.

г) Определяющие соотношения должны удовлетворять требованиям второго закона термодинамики. В частности, коэффициенты теплопроводности, диффузии, вязкости, электропроводности должны быть положительны.

Названные ограничения важны как руководящие соображения для рациональной обработки и обобщения данных опытов.

Континуальная теория ведет к установлению структуры определяющих соотношений, но не дает обычно количественных сведений. В основе теории лежат главные принципы механики и термодинамики сплошных сред с соответствующим математическим аппаратом, т. е. по существу дополненные и надлежаще формализованные соображения разделов 1.1.—1.5. Количественные данные доставляются экспериментом.

Использование вискозиметров (для определения вязкости), различных нагружающих стендов (для определения упругих свойств материалов) достаточно, когда испытанию подвергают простые материалы, свойства которых характеризуются одной — двумя константами. Для сложных материалов — суспензий, пористых или армированных твердых тел — стандартные методы реологических испытаний не дают исчерпывающей информации. Важную роль здесь играют микро-реологические исследования, т. е. исследования явлений на уровне одиночных взвешенных частиц в суспензии, одиночных пор в пористом теле и т. п.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ СПЛОШНЫХ СРЕД

Деформируемые среды подразделяют на жидкости и твердые тела. В жидкостях при приложении к ним касательных напряжений, постоянных во времени, происходит течение, т. е. деформация неограниченно нарастает. В твердых телах при приложении подобных напряжений деформации со временем перестают изменяться, а скорости деформации стремятся к нулю. Основными кинематическими переменными для жидкостей и твердых тел служат соответственно скорости деформаций и деформации. Связь силовых напряжений с этими переменными есть главное содержание реологических определяющих соотношений.

При рассмотрении реологических определяющих соотношений часто прибегают к так называемым реологическим диаграммам, в основе которых лежит идея о том, что реологические свойства материалов можно мысленно представить как суперпозицию нескольких элементарных свойств, а простейшую модель материала — в виде сети (графически) соединенных между собой элементарных моделей.

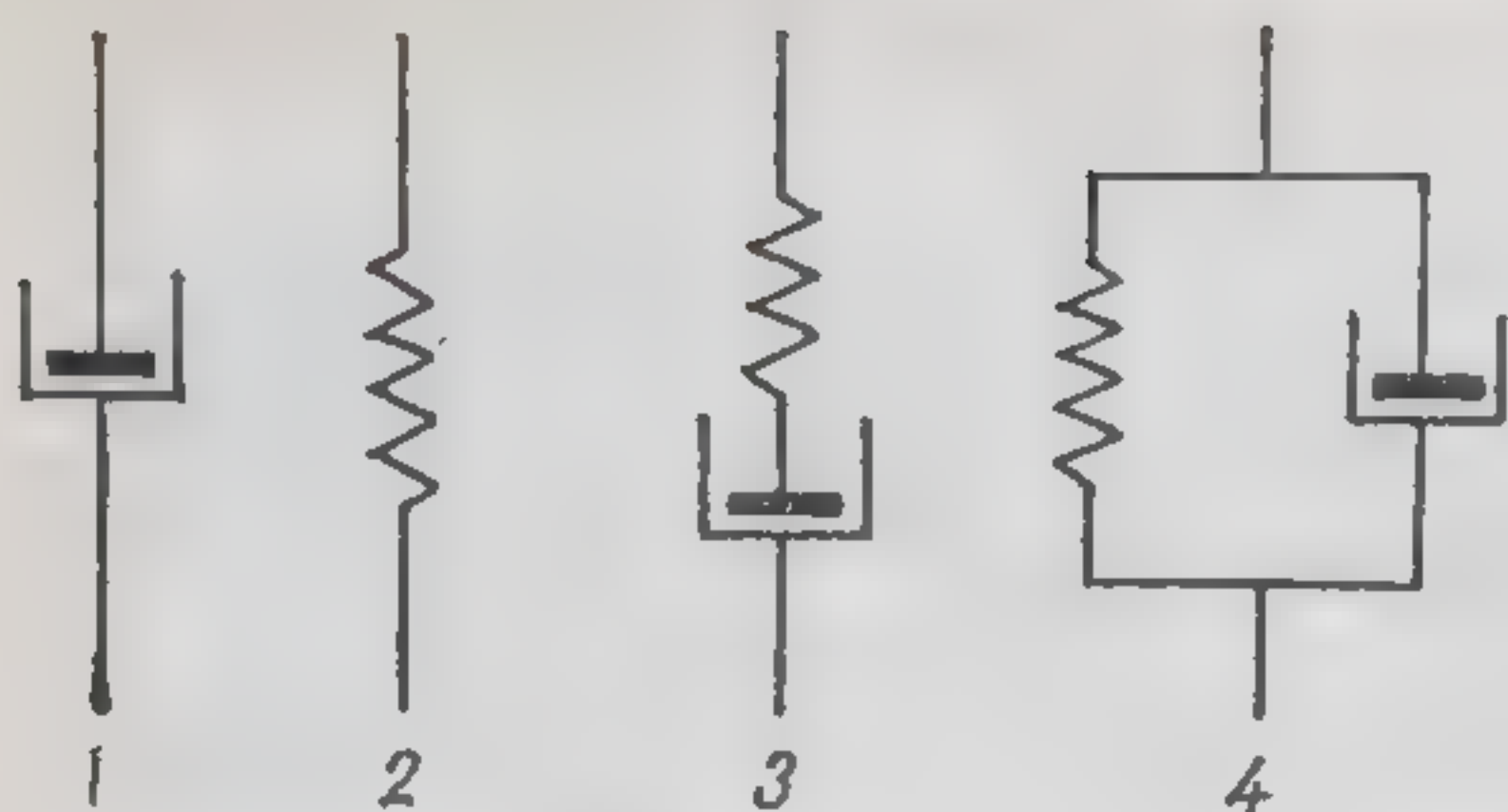


Рис. 2.1. Реологические диаграммы.

1, 2 — элементарные модели; 3, 4 — двухэлементные модели.

В качестве элементарных моделей принимают «вязкий» элемент, напряжение в котором p_i пропорционально скорости удлинения $e = \dot{l}/l_0$, и «упругий» элемент, напряжение в котором p_e пропорционально относительному удлинению $(l-l_0)/l_0$ (рис. 2.1). Двухэлементные комбинации, последовательная и параллельная, будут изображать соответственно некоторые жидкости и твердое тело. Можно создавать комбинации из трех или более элементарных моделей.

Реологические диаграммы полезны как иллюстрация и как источник наводящих соображений, однако не заменяют теории и математических формулировок; диаграммы всегда «одномерны» — они не отражают векторную и тензорную природу моделируемых параметров.

Деформируемые среды подразделяются на сжимаемые и несжимаемые. Все реальные среды обладают, хотя бы и слабой, но конечной сжимаемостью: их плотность есть растущая функция давления. Однако для многих процессов эти изменения плотности не играют роли (см. стр. 68 и раздел 14) и потому можно пользоваться упрощенными моделями несжимаемой среды. В общем случае движения несжимаемой жидкости давление представляется в виде суммы двух слагаемых, одно из которых связано с распределением скоростей, а другое — только с условиями для давления на границе жидкости. Для несжимаемой жидкости давление не входит в реологические соотношения из-за того, что в нем присутствует это второе, нерологическое, слагаемое.

Пусть несжимаемая жидкость заполняет сосуд с абсолютно жесткими стенками. Над свободной поверхностью жидкости поддерживается давление p^e , а внутри жидкости на глубине h , если поверхностное натяжение пренебрежимо мало, давление есть $p = p^e + \rho gh$. Изменение давления p^e не вызывает никаких движений в жидкости, поэтому p невозможно измерить по кинематическим параметрам внутри жидкости. Если создать в сосуде какое-либо движение жидкости, скажем путем перемешивания, то это изменит распределение давления, но повлиять на движение изменением p^e будет опять-таки невозможно, так как изменение только сместит уровень давления в жидкости.

Для несжимаемых сред принято полагать:

$$p_{xx} = -\tilde{p} + \tau_{xx}, \quad p_{yy} = -\tilde{p} + \tau_{yy}, \quad p_{zz} = -\tilde{p} + \tau_{zz},$$

$$p_{xy} = \tau_{xy}, \quad p_{yz} = \tau_{yz}, \quad p_{zx} = \tau_{zx}, \quad (2.1)$$

где вязкие напряжения $\tau_{xx}, \dots, \tau_{zx}$ полностью зависят от деформаций или скоростей деформаций, а \tilde{p} — нереологическое слагаемое. Реологические определяющие соотношения формулируются для $\tau_{xx}, \dots, \tau_{zx}$, а давление (см. формулу (1.8)) складывается из двух слагаемых:

$$p = -\frac{1}{3} (p_{xx} + p_{yy} + p_{zz}) = \tilde{p} - \frac{1}{3} (\tau_{xx} + \tau_{yy} + \tau_{zz}),$$

где \tilde{p} — гидростатическая часть давления.

Различают изотропные и анизотропные среды. В изотропной среде нет преимущественных направлений, поэтому свойства «вырезанных» из массива образцов не зависят от их ориентации по отношению к массиву. Анизотропия реологических свойств связана с ориентацией структурных элементов и поэтому чаще встречается в твердых телах. Жидкости анизотропией обладают реже, но у них возможна, во-первых, спонтанная анизотропия, поддерживаемая молекулярными механизмами, как, например, в жидких кристаллах; во-вторых, анизотропия за счет внешних факторов (например, в суспензии с несимметричными частицами ориентация может поддерживаться силой тяжести, магнитным или электрическим полем), в-третьих, анизотропия может быть индуцирована течением (в покое частицы взвешены беспорядочно, а при течении гидродинамические силы их ориентируют).

Приводимая ниже классификация сред по реологическим определяющим уравнениям не является абсолютно общепринятой, но достаточна, чтобы различать основные признаки моделей и сред.

2.1. Классификация жидкостей и их моделей

2.1.1. Ньютоновские и неньютоновские жидкости

Реологические соотношения для большого круга жидкостей, когда сжимаемость несущественна, имеют вид (см. формулу (2.1)):

$$\tau_{xx} = 2\eta e_{xx}, \dots, \tau_{xy} = 2\eta e_{xy}, \dots \quad (2.2)$$

или в символической сокращенной записи:

$$\tau_{ij} = 2\eta e_{ij} \quad (i, j = x, y, z) \quad (2.3)$$

Коэффициент пропорциональности η , связывающий «одноиндексные» составляющие напряжений τ_{ij} и скоростей деформации e_{ij} , называют коэффициентом вязкости*.

* Точнее — динамическим коэффициентом вязкости в отличие от кинематического коэффициента $\nu = \eta/\rho$, где ρ — плотность. Единицы измерения η и ν — соответственно $\text{Па} \cdot \text{с} = \text{кг}/\text{м} \cdot \text{с} = 10 \text{ Пуаз}$ и $\text{м}^2/\text{с}$.

Несжимаемая жидкость называется ньютоновской, если для нее справедлив закон вязкого трения Ньютона, выражаемый соотношениями (2.2) и (2.3), где η зависит только от температуры. Жидкие смеси называют ньютоновскими, если η зависит только от температуры и концентрации компонент, а все другие жидкости называются неньютоновскими.

Главные механизмы «неньютоновости» связаны с присутствием в жидкости взвешенных частиц, крупных молекул или молекулярных агрегатов, которые изменяют картину течения жидкой фазы, искривляя и запутывая линии тока. На реологические свойства смеси влияют также собственные свойства структурных элементов: деформируемость (в частности, способность к упругой деформации), прочность (если возможно разрушение под действием гидродинамических сил), способность объединяться в агрегаты. Важны, наконец, особенности движения структурных элементов (вращение и ориентация в потоке, участие в флуктуационном движении) и захват жидкой фазы. Эти факторы влияют не только на реологические, но и на другие свойства смеси: тепло- и электропроводность, оптические и диффузионные свойства и т. д.

2.1.2. Нелинейно-вязкие жидкости

Важнейший класс нелинейно-вязких жидкостей характеризуется зависимостью вязкости от интенсивности скоростей деформации (см. (1.7)):

$$\tau_{ij} = 2\eta(I_{2e})e_{ij} \quad (i, j = x, y, z) \quad (2.4)$$

Жидкости, для которых η есть убывающая функция I_{2e} , называют псевдопластическими; для дилатантных же жидкостей η увеличивается с ростом I_{2e} . К нелинейно-вязкому поведению приводят практически все факторы, перечисленные в разделе 2.1.1. Наиболее важным источником псевдопластичности служит распад частиц. Дилатантное поведение возникает при их дезориентации потоком и за счет «сухого трения» между сталкивающимися частицами.

Поведение различных нелинейных жидкостей в сдвиговом куэттовском течении (рис. 1.1) иллюстрируется графиками в координатах $\tau = |\tau_{xy}|$, $\gamma = 2|e_{xy}|$ и η , $\dot{\gamma}$ (рис. 2.2). Ньютоновскому поведению в плоскости τ , γ соответствует прямая 1. Кривые 2 и 3 соответствуют псевдопластическому и дилатантному поведению. В некоторых случаях наблюдается скачкообразный переход от почти упругих деформаций при малых напряжениях к вязкому течению, когда напряжение превышает определенный порог. Этому соответствуют кривые 4: $\dot{\gamma} = 0$ при $\tau < \tau_0$, $\dot{\gamma} \neq 0$ при $\tau > \tau_0$. Величина τ_0 называется пре-

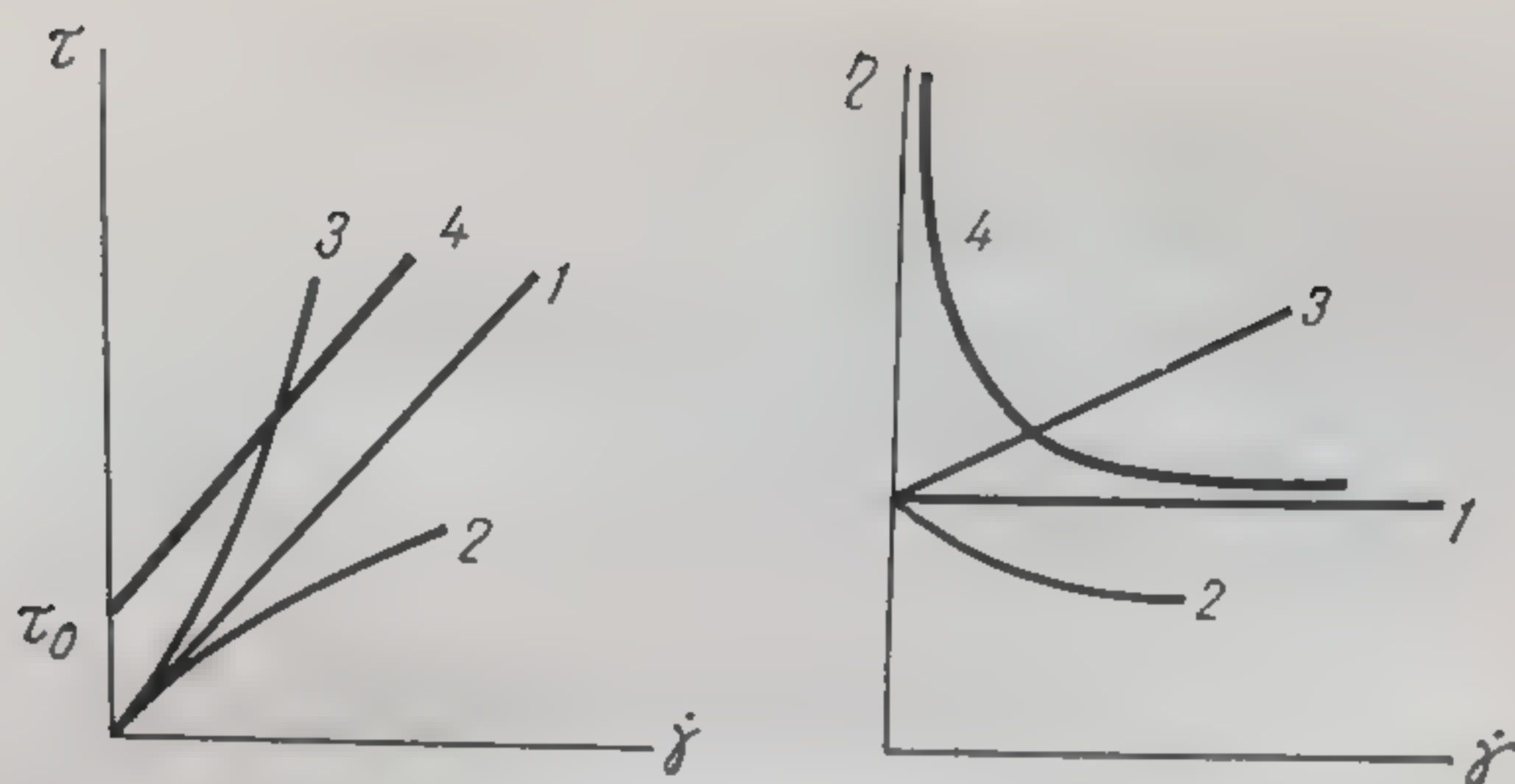


Рис. 2.2. Реологические кривые для ньютоновской (1), псевдопластической (2), дилатантной (3) и вязко-пластической (4) жидкостей.

дельным напряжением сдвига (*yield stress*). Жидкости, обладающие предельным напряжением сдвига, иногда называют вязко-пластическими. Две распространенные модели такого рода выражают формулами:

Модель Шведова-Бингама:

$$\tau = \tau_0 + k\dot{\gamma} \text{ при } \tau > \tau_0; \dot{\gamma} = 0 \text{ при } \tau < \tau_0 \quad (2.5)$$

Модель Кессона:

$$\tau^{1/2} = \tau_0^{1/2} + k\dot{\gamma}^{1/2} \text{ при } \tau > \tau_0; \dot{\gamma} = 0 \text{ при } \tau < \tau_0 \quad (2.6)$$

Оба соотношения допускают нестрогий теоретический вывод путем рассмотрения частиц суспензии, разрушаемых в потоке; τ_0 отражает прочность частиц.

Общие реологические соотношения, из которых для течения Куэтта следуют (2.5) и (2.6), представляются в виде формул:

Модель Шведова-Бингама:

$$\begin{aligned} \tau_{ij} &= 2 \left(\frac{\tau_0}{I_{2e}} + k \right) e_{ij} \text{ при } I_{2\tau} > 2\tau_0; \\ e_{ij} &= 0 \quad \text{при } I_{2\tau} < 2\tau_0 \end{aligned} \quad (2.7)$$

Модель Кессона:

$$\begin{aligned} \tau_{ij} &= 2 \left(\frac{\tau_0^{1/2}}{I_{2e}^{1/2}} + k^{1/2} \right)^2 e_{ij} \text{ при } I_{2\tau} > 2\tau_0; \\ e_{ij} &= 0 \text{ при } I_{2\tau} < 2\tau_0; \end{aligned} \quad (2.8)$$

$$I_{2\tau} = \sqrt{2 [\tau_{xx}^2 + \tau_{yy}^2 + \tau_{zz}^2 + 2(\tau_{xy}^2 + \tau_{yz}^2 + \tau_{zx}^2)]}$$

Формулы (2.7) и (2.8) при сравнении с (2.3) показывают, что вязкость

$$\eta = \frac{\tau_0}{I_{2e}} + k \text{ или } \eta = \left(\frac{\tau_0^{1/2}}{I_{2e}^{1/2}} + k^{1/2} \right)^2 \quad (2.9)$$

вязко-пластических сред бесконечно возрастает при стремлении скоростей деформации к нулю (см. кривые на рис. 2.2).

Тензорная величина, составляющие которой образуются по правилу:

$$(e^2)_{ij} = e_{ix}e_{xj} + e_{iy}e_{yj} + e_{iz}e_{zj} \quad (2.10)$$

для чисто сдвигового течения, когда $e_{xx} = e_{yy} = e_{xz} = e_{zy} = 0$, дает $(e^2)_{xy} = e_{xx}e_{xy} + e_{xy}e_{yy} + e_{xz}e_{zy} = 0$. Поэтому в условиях чистого сдвига соотношения (2.4) и

$$\tau_{ij} = 2\eta(I_{2e})e_{ij} + \eta_c \cdot (e^2)_{ij} \quad (2.11)$$

дают одни и те же формулы для τ_{xy} . Составляющие напряжений τ_{xx} , τ_{yy} по модели (2.4) равны нулю, а по (2.11) отличны от нуля.

$$\tau_{xx} = \eta_c e_{xy}^2, \quad \tau_{yy} = \tau_c e_{xy}^2$$

Возникает так называемый «эффект нормальных напряжений», порождаемый чисто сдвиговым течением. Модели типа (2.11) называют моделями с поперечной вязкостью.

2.1.3. Жидкости с временными эффектами

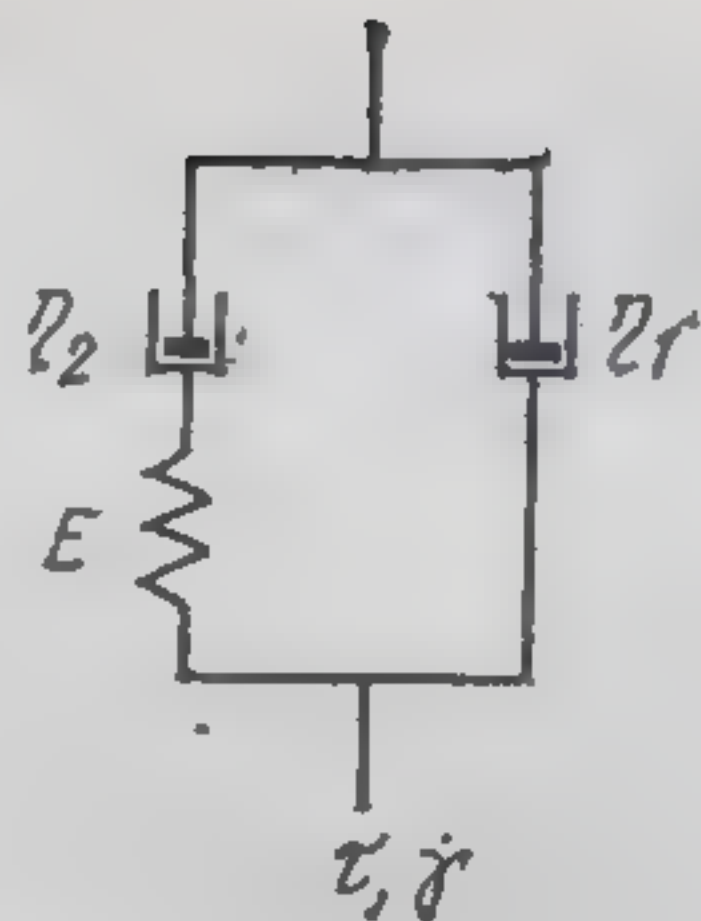
Внутренние процессы в суспензиях (распад агрегатов, захват жидкой фазы, ориентация частиц и т. д.) протекают не всегда настолько быстро, чтобы можно было принимать во внимание только итог процесса и пренебрегать начальным и промежуточными состояниями.

2.1.3.1. Тиксотропные жидкости подчиняются реологическим соотношениям (2.2) и (2.3), но коэффициент вязкости зависит от параметра, характеризующего внутреннюю структуру и подчиняющегося некоторому дополнительному уравнению. Для жидкостей, в которых существенны распад и образование агрегатов, структурным параметром является числовая концентрация N или размер агрегатов. При слабой диффузии агрегатов справедливо уравнение кинетики агрегации в виде (см. (1.16) и раздел 8.4):

$$\dot{N} = \Gamma^+(N, I_{2e}) - \Gamma^-(N, I_{2e}), \quad (2.12)$$

где $\Gamma^+ > 0$, $\Gamma^- > 0$ — скорости распада и слипания агрегатов. Оба эти процесса управляются течением, что и отражено в зависимости Γ^+ , Γ^- от интенсивности скоростей деформации I_{2e} . Таким образом, приходим к модели, описываемой (2.12) и уравнением:

Рис. 2.3. Трехэлементная диаграмма для вязко-упругой жидкости.



$$\tau_{ij} = 2\eta(N) e_{ij} \quad (2.13)$$

Когда $\dot{N} = 0$, то уравнение (2.12) связывает мгновенные значения N и I_{2e} , поэтому поведение тиксотропной жидкости в стационарном течении сводится к нелинейной вязкости. Если время, потребное для изменения N (вслед за быстрым изменением скоростей деформации) мало, то вязкость мгновенно «подстраивается» под поток и — временные эффекты малы. Если же N меняется медленно, то при постоянных скоростях деформации могут происходить медленные изменения вязкости и напряжений. В более общем случае вязкость тиксотропной жидкости зависит не только от числовой, но и от объемной концентрации агрегатов, поэтому $\eta = \eta(C, N)$, и в модель наряду с (2.12) входит еще балансовое уравнение типа уравнения диффузии (1.14).

2.1.3.2. Вязко-упругие жидкости на очень быстрое сдвиговое нагружение отвечают как упругое твердое тело, а на медленное — как вязкая жидкость, иными словами, видимое реологическое поведение зависит от скорости нагружения. Для вязко-упругих жидкостей типично также проявление эффекта нормальных напряжений в сдвиговом течении. Вязко-упругость присуща жидкостям, содержащим упругие взвешенные частицы или крупные молекулы.

Одна из распространенных моделей вязко-упругой жидкости на языке реологических диаграмм изображается системой из трех элементов: двух вязких и одного упругого (рис. 2.3).

Формула, которая связывает напряжение и скорость деформации, имеет вид:

$$\lambda_1 \dot{\tau} + \tau = \eta (\dot{\gamma} + \lambda_2 \ddot{\gamma}), \quad (2.14)$$

$$\lambda_1 = \frac{\eta_2}{E}, \quad \lambda_2 = \frac{\eta_2}{E} \frac{\eta_1}{\eta_1 + \eta_2}, \quad \eta = \eta_1 + \eta_2$$

В тензорной записи:

$$\lambda_1 \dot{\tau}_{ij} + \tau_{ij} = 2\eta (e_{ij} + \lambda_2 \dot{e}_{ij}) \quad (i, j = x, y, z) \quad (2.15)$$

Величины λ_1, λ_2 , имеющие размерность времени, носят название времен релаксации для напряжений и скоростей деформаций. Когда $e_{ij}=0$ (течение остановлено), напряжения, существовавшие в момент остановки, будут затухать (релаксировать) по закону e^{-t/λ_1} , а при снятии напряжений течение будет затухать по e^{-t/λ_2} .

Более сложные модели вязко-упругих жидкостей можно представить «на языке» реологических диаграмм, наделяя нелинейными свойствами вязкий и упругий элементы и организуя сети из последовательного и параллельно соединенных трехэлементных диаграмм. На языке составляющих тензоров напряжений и скоростей деформаций это будет означать модификацию уравнения (2.15) за счет включения производных по времени более высокого порядка $\tau_{ij}, \dots, \dot{e}_{ij}, \dots$, зависимости $\eta, \lambda_1, \lambda_2, \dots$ от инвариантов тензоров $e_{ij}, \dot{e}_{ij}, \dots, \tau_{ij}, \dot{\tau}_{ij}, \dots$ и добавления нелинейных членов $(e^2)_{ij}, (\tau^2)_{ij}$ и т. п. Аналогичные изменения претерпит и уравнение (2.14).

Жидкости с памятью обладают тем свойством, что напряжения в момент t зависят от скоростей деформации во все предшествовавшие моменты времени; памятью обладают, в частности, тиксотропные и вязко-упругие жидкости.

2.1.4. Жидкости с внутренними степенями свободы

Иногда используются модели жидких смесей, для которых составляющие напряжений зависят, помимо скоростей деформации, еще и от других кинематических величин, т. е. внутренних степеней свободы. В число таких жидкостей входят ориентированные жидкости, для которых $\tau_{ij} = 2\eta e_{ij} + T_{ij}(n)$ где n — ориентационный вектор и T_{ij} — некоторая функция; микрополярные жидкости, для которых важно вращение частиц (см. стр. 19):

$$\tau_{ij} = 2\eta e_{ij} + T_{ij}(\omega^p - \Omega) \quad (2.16)$$

и микроморфные жидкости, для которых существенны еще скорости микродеформаций частиц w_{ij} :

$$\tau_{ij} = 2\eta e_{ij} + T_{ij}(\omega^p - \Omega, w_{xx}, \dots, w_{zx}) \quad (2.17)$$

К этим определяющим соотношениям добавляются еще и другие, так как помимо обычных силовых напряжений такие среды характеризуются другими динамическими параметрами (см. раздел 1.3.2). Модели с внутренними степенями свободы полезны для описания некоторых важных эффектов в суспензиях, в частности, индуцированной анизотропии вязких свойств и миграции частиц.

Одной из особенностей моделей (2.16) и (2.17) является то, что по измерениям τ_{xy}, e_{xy} в стационарном сдвиговом течении нельзя обычным путем (поделив $\tau = \tau_{xy}$ на $\dot{\gamma} = 2e_{xy}$) найти коэффициент вязкости η , так как

$$\tau_{xy} = 2\eta e_{xy} + T_{xy}$$

Привлечение этих моделей к исследованию суспензий было продиктовано, в частности, желанием учесть конечные размеры частиц. Однако влияние последних может привести еще к нелокальным свойствам, когда напряжения в точке x, y, z зависят от скоростей деформаций в малой конечной области, окружающей точку. Все жидкости в какой-то мере обладают таким свойством, но его проявления мало изучены.

2.2. Классификация твердых тел и их моделей

Твердые тела допускают классификацию по виду основного реологического соотношения, близкую по характеру и терминологии к классификации жидкостей. Поскольку к реологическим соотношениям для твердых тел придется далее обращаться только в отдельных случаях (при обсуждении свойств эритроцита и сгустка, например), ограничимся здесь кратким констатирующим описанием.

Идеальным изотропным упругим телом (телом Гука) называют среду с реологическим соотношением (см. стр. 27).

$$p_{ij} = \frac{\mu E}{(1 + \mu)(1 - 2\mu)} \epsilon_v \delta_{ij} + \frac{E}{1 + \mu} \epsilon_{ij} - \frac{E\alpha}{1 - 2\mu} (T - T_0) \delta_{ij} \quad (2.18)$$

$$(\delta_{ij} = 1 \text{ при } i = j; \quad \delta_{ij} = 0 \text{ при } i \neq j)$$

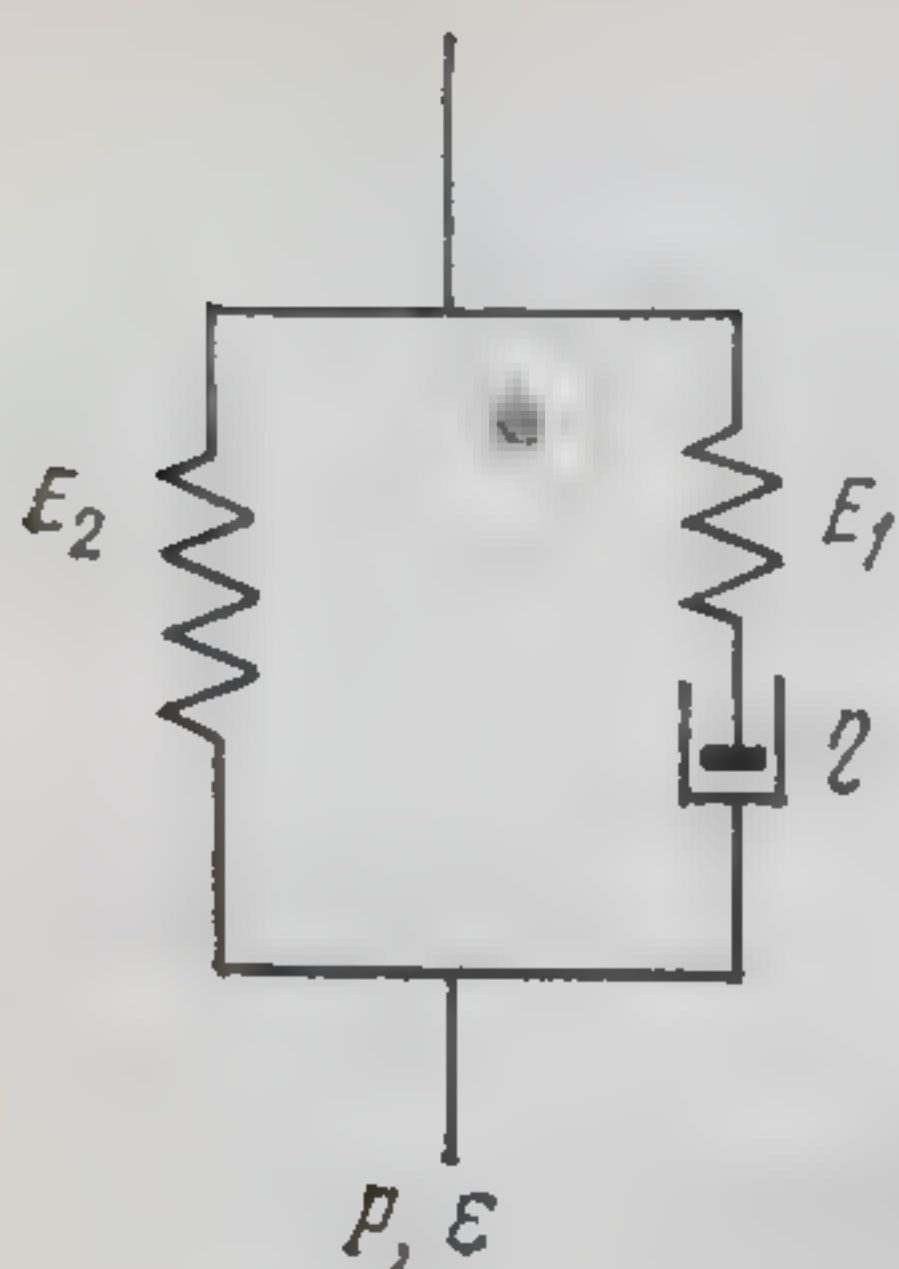
Постоянные E, μ, α носят название соответственно модуля упругости (модуля Юнга), коэффициента поперечной деформации (коэффициента Пуассона) и коэффициента теплового расширения; величину $G = 1/2 E(1 + \mu)$ в этом случае называют модулем сдвига.

Если среда имеет некоторую симметрию, скажем, за счет волокнистой структуры, то она будет обладать анизотропией упругих свойств, так что в правую часть (2.18) добавятся дополнительные члены, а число упругих констант увеличится. Определяющие соотношения для изотропных и анизотропных тел, упомянутые выше, суть обобщения линейного закона Гука. Чтобы подчеркнуть участие температуры, иногда (2.18) называют моделью линейной термоупругости. Нелинейное упругое тело — среда с нелинейной связью между напряжениями и деформациями. Одна из возможных моделей получится, если E, μ, α в уравнении (2.18) считать функциями инвариантов деформаций.

Вязко-упругое твердое тело в простейшем случае (без тепловых эффектов) описывается таким аналогом уравнения (2.15):

$$\lambda_1 \dot{p}_{ij} + p_{ij} = \frac{\mu E}{(1 + \mu)(1 - 2\mu)} (\lambda_2 \dot{\epsilon}_v + \epsilon_v) \delta_{ij} + \frac{E}{1 + \mu} (\lambda_2 \dot{\epsilon}_{ij} + \epsilon_{ij}) \quad (2.19)$$

Рис. 2.4. Трехэлементная диаграмма для вязкоупругого твердого тела.



и обладает свойством релаксации напряжений и деформаций. Ему соответствует трехэлементная реологическая диаграмма, изображенная на рис. 2.4.

Тиксотропия твердых тел описывается соотношением (2.18), где упругие постоянные зависят от структурных параметров, и уравнениями изменения последних. Телом с памятью называют среду, в которой напряжения зависят от предыстории деформаций. Известны модели твердых тел с внутренними степенями свободы (микроповоротами и микродеформациями) и с нелокальными свойствами.

3. О РЕОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕРЕНИЯХ

Всякий эксперимент с жидкостью или твердым деформируемым телом, во время которого фиксируют связь между приложенными внешними нагрузками и кинематическими параметрами для образца в целом, может быть использован для установления реологических свойств материала.

Для этого следует теоретически описать процесс деформирования образца заданной формы, закрепленного и нагруженного внешними силами соответственно условиям эксперимента. Затем (поэтапно) принимают правдоподобную гипотезу о реологических определяющих соотношениях, в которые входят неизвестные константы; решают задачу о деформировании образца, а из решения извлекают связь между нагрузками и кинематическими переменными (обработочную формулу). Привнесенные в эту связь из реологических соотношений константы вычисляются из результатов измерений.

Если последнее оказалось возможным, то принятая гипотеза получила подтверждение (но не доказательство) и подлежит проверке в независимых экспериментах, скажем, с измененной формой образца. Проверка, состоящая в сопоставлении опытных данных и предсказаний теории, либо ведет к новым подтверждениям исходной гипотезы, которая тем самым приобретает статус экспериментально доказанной, либо

наталкивается на противоречие. В последнем случае, как и в случаях, когда уже на первом этапе не удастся разумно выбрать константы в определяющих уравнениях, требуется ввести новую гипотезу. Перебор гипотез идет по пути усложнения от наиболее простой в соответствии с наблюдаемыми фактами.

Помимо общего пути, который реализуем для любых экспериментальных ситуаций, есть и специфический путь реологических (точнее, макрореологических) экспериментов. Существуют такие формы образцов и такие условия их закрепления и нагружения, что соответствующая теоретическая задача может быть решена (пусть не до конца) сразу для достаточно широкого круга определяющих соотношений. В этих случаях теория указывает рецепт прямого восстановления реологического соотношения в наиболее существенных его чертах по опытным данным. Этот путь быстрее ведет к установлению реологических свойств, хотя проверка результатов нужна и здесь, поскольку какие-то из свойств в данных опытах не проявляются. Последнее обстоятельство возникает тем чаще, чем сложнее испытываемая среда и богаче набор ее свойств.

Во всяком реологическом эксперименте одни параметры задают прибором (экспериментатор волен устанавливать и изменять их по своему усмотрению), другие — измеряют (ответ материала на примененное воздействие), а третьи — вычисляют из заданных и измеренных параметров по обработочным формулам.

Статические эксперименты проводят в условиях стационарного процесса, когда характеристики, задаваемые прибором и измеряемые, не изменяются во времени или их изменениями можно пренебречь в рамках требуемой точности, и если к тому же есть уверенность, что состояние внутри образца также стационарно. Эксперименты, в которых задается переменная во времени характеристика или исследуется процесс установления стационарного режима, называются динамическими. Промежуточное положение между статическими и динамическими экспериментами занимают квазистационарные* опыты с очень медленным изменением задаваемых прибором характеристик (или внешних условий, если изучается их влияние, например, влияние температуры на реологические свойства). Статические эксперименты, как правило, не дают количественной информации о временных эффектах в материале, но могут сигнализировать об их существовании, например, когда последовательные однотипные испытания одного и того же образца дают разные результаты.

* Под квазистационарным понимается процесс, приближенно представляемый последовательностью стационарных состояний и в котором не сказывается «инерционность» (механическая, тепловая и т. п.) системы.

Обработочные формулы бывают двух типов: одни служат для прямого извлечения реологических определяющих соотношений, другие предназначены для отыскания констант, входящих в предполагаемые определяющие соотношения, выбранные первоначально, исходя из требования максимальной простоты. Обычно в качестве первоначальной гипотезы для жидкостей принимаются ньютоновские реологические соотношения (2.2) и (2.3), а для твердых тел — закон Гука (2.18).

С использованием обработочных формул связано понятие кажущихся (*apparent*) реологических коэффициентов. Предположим, что в качестве исходной гипотезы принято некоторое реологическое соотношение, содержащее неизвестный постоянный коэффициент α . Решение теоретической задачи, соответствующей условиям эксперимента, дает обработочную формулу:

$$\alpha = f(A, B, l, T), \quad (3.1)$$

где A, B — задаваемая прибором и измеряемая характеристики, l — характерный размер прибора, T — температура. Подставив в правую часть (3.1) известные из опыта величины, найдем некоторое число α_a , которое имеет ту же размерность, что и настоящее α , но не обязательно совпадает с коэффициентом α в гипотетическом реологическом соотношении.

Повторяя эксперименты с различными A, l, \dots , можно выяснить, меняется ли при этом α_a . Если нет, то вероятно, что α_a характеризует только испытываемую среду, т. е. $\alpha_a = \alpha$ в гипотетической модели, и модель тем самым получает подтверждение. Если же α_a зависит от размера прибора l , времени проведения опыта и т. п., иначе говоря, от величин, которые не должны входить в определяющие соотношения, или не входят в исходное гипотетическое соотношение, то гипотеза неверна.

Каждой гипотетической модели и каждой методике эксперимента соответствуют свои кажущиеся коэффициенты. Поэтому, употребляя термины «кажущаяся вязкость», «кажущийся модуль упругости» и т. п., нужно во избежание недоразумений указывать их конкретный смысл или формулу для вычисления.

3.1. Исследование реологических свойств жидкостей

3.1.1. Вискозиметрические течения

Измерение реологических характеристик жидкости называется вискозиметрией (хотя оно выходит за рамки определения одной только вязкости), а течения, теория которых допускает восстановление реологических соотношений по данным опыта,

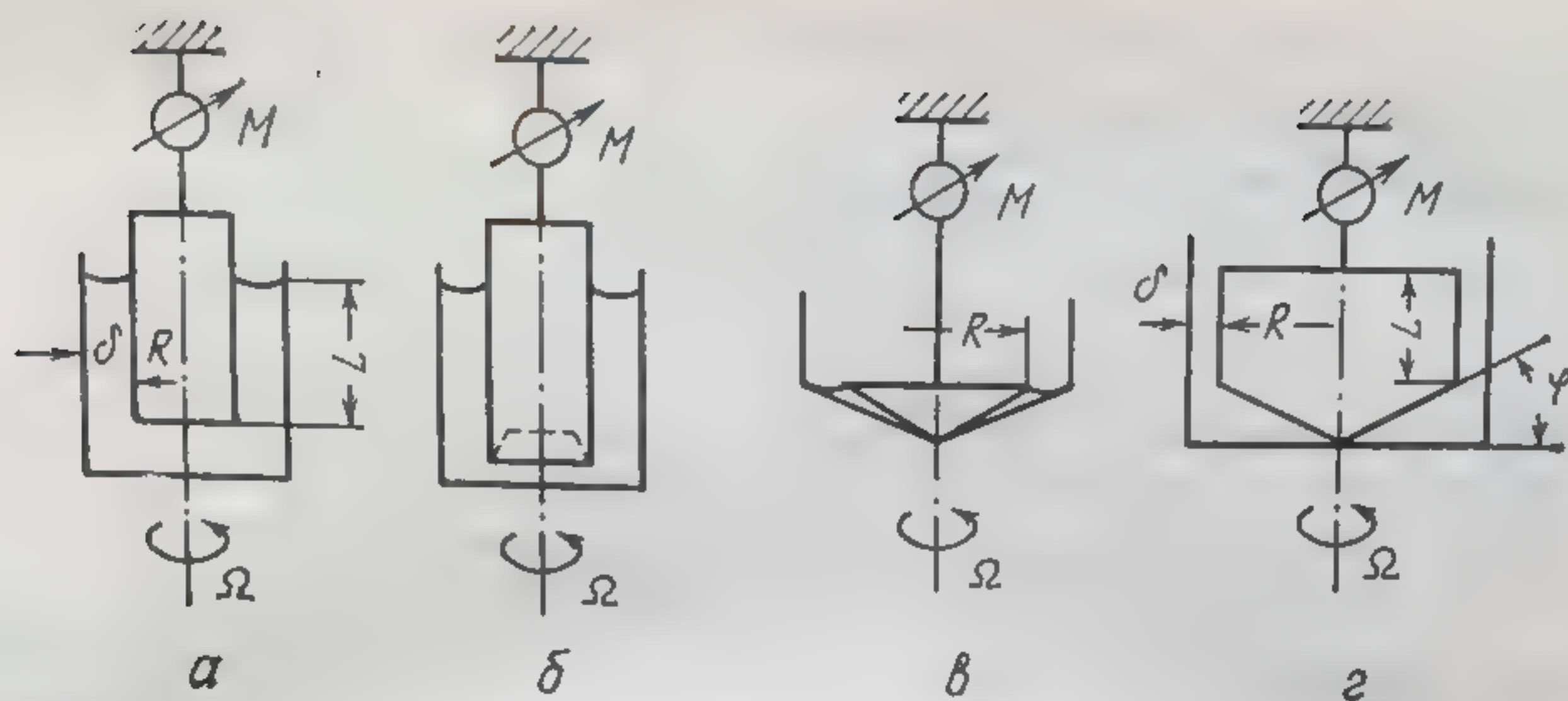


Рис. 3.1. Геометрия ротационных вискозиметров.

носят название вискозиметрических (*viscometric flows*). К важнейшим из них принадлежат сдвиговое течение (плоское или вращательное) с постоянным давлением вдоль траекторий частиц жидкости и осесимметричное сдвиговое течение под действием продольного градиента давления. Кинематические параметры и соотношения для составляющих напряжений (в стационарном случае) для этих типов течения даются формулами (1.4) — (1.6), (1.11) — (1.13), которые получены почти без всяких оговорок относительно свойств жидкости.

Ни одно из названных течений точно реализовать нельзя, например, нельзя создать течение между двумя безграничными параллельными плоскостями или в трубе бесконечной длины. Однако можно построить прибор, в котором отклонения от идеальной геометрии либо поддаются учету с требуемой точностью в обработочных формулах, либо не вносят существенного вклада в результат измерений.

Ротационные вискозиметры, в которых осуществляется сдвиговое течение, представляют собой системы с жесткими соосно расположенными цилиндрами, дисками или конусами (рис. 3.1). В последнем случае один из конусов часто имеет угол раствора 180° , т. е. представляет собой плоскость (рис. 3.1 г). Чтобы приблизиться к идеальной геометрии, ширина зазора между цилиндрами делается много меньше высоты, угол между конусами малым и т. д. Зазор между цилиндрами делают иногда узким в сравнении с радиусом внутреннего цилиндра, добиваясь как можно меньшего влияния кривизны слоя жидкости и приближаясь к условиям плоского течения Куэтта.

Капиллярные вискозиметры (рис. 3.2) имеют рабочую часть в виде жесткой цилиндрической трубки (капилляра), диаметр которой очень мал по сравнению с длиной, чтобы избежать влияния ее концов и приблизиться к идеальной геометрии бесконечно длинной трубки.

В ротационных вискозиметрах одному из рабочих элементов с помощью прецизионного двигателя задают закон вра-

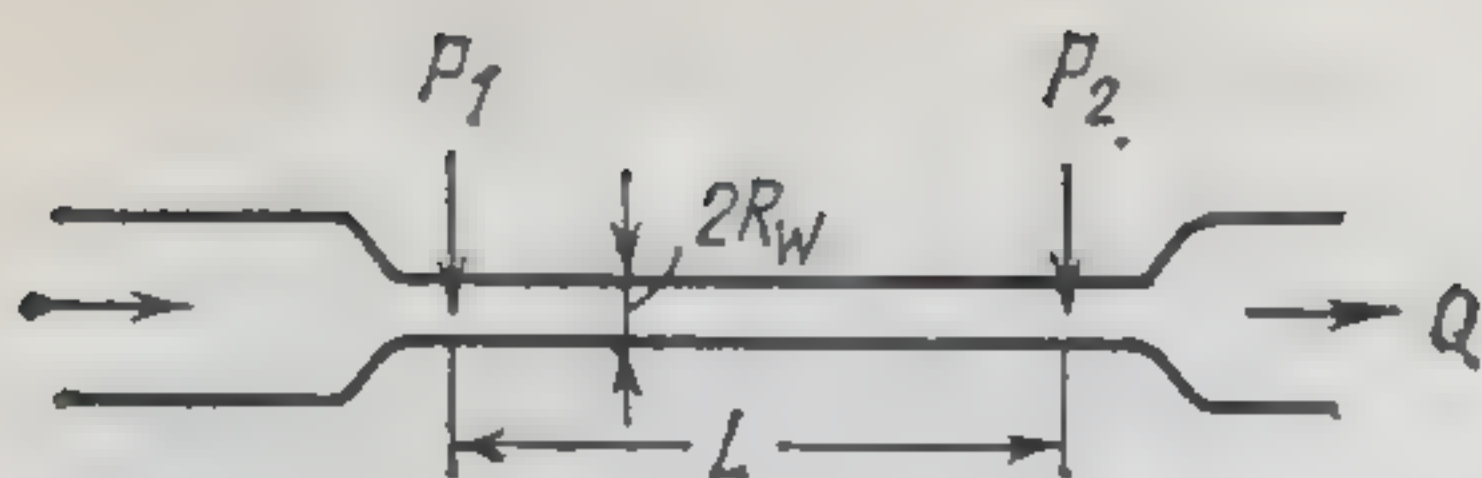


Рис. 3.2. Принципиальная схема капиллярного вискозиметра.

щения с угловой скоростью $\Omega_1(t)$. Одновременно измеряют вращающий момент $M_2(t)$, передаваемый через жидкость на второй рабочий элемент, который обычно помещен на упругом подвесе с известными характеристиками: по углу закручивания подвеса (с поправками на его вращательную инерцию) можно найти $M_2(t)$. Данные о $\Omega_1(t)$, $M_2(t)$ и геометрии прибора закладывают в обработочные формулы для определения реологических определяющих соотношений.

В капиллярных вискозиметрах течение происходит благодаря перепаду давлений (*pressure drop*) $\Delta p(t) = p_1 - p_2$ на концах рабочего участка трубки. Этот перепад давлений задается внешними устройствами, например за счет разности уровней в резервуарах. Одновременно измеряется расход жидкости $Q(t)$ через выходное сечение трубки. Иногда внешние устройства задают расход $Q(t)$, например, при помощи поршня, а измеряется вырабатываемый перепад давлений $\Delta p(t)$. В обработочные формулы закладываются сведения о $\Delta p(t)$, $Q(t)$ и о геометрии прибора.

3.1.2. Определение кажущейся вязкости в стационарных течениях

Статические вискозиметрические опыты, целью которых является определение кажущейся (как бы для ньютоновской среды) вязкости заключаются в осуществлении на названных приборах стационарного течения с измерением величин, входящих в обработочные формулы. Эти формулы заимствованы из гидродинамики ньютоновской жидкости и имеют следующий вид:

а) во вращательном сдвиговом течении между конусом и плоскостью при угле φ менее 3° (рис. 3.1 г)

$$\eta_a = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}, \quad \tau \approx \tau_w = \frac{3M \cos \varphi}{2\pi R^3}, \quad \dot{\gamma} \approx \dot{\gamma}_w = \frac{\Omega}{\sin \varphi} \quad (3.2)$$

б) во вращательном сдвиговом течении в узком ($\delta/R < 0,05$) зазоре между длинными коаксиальными цилиндрами (без учета дна)

$$\eta_a = \frac{M\delta}{2\pi R^3 L \Omega} \quad (3.3)$$

в) во вращательном течении между цилиндрами с коническим дном

$$\eta_a = \frac{M}{2\pi R^3 \Omega} \left(\frac{L}{\delta} + \frac{1}{3 \sin \varphi} \right)^{-1} \left(\sin \varphi \ll \frac{\delta}{L} \right) \quad (3.4)$$

г) в «пуазейлевском» течении по цилиндрической трубке

$$\eta_a = \frac{\pi R_w^4 \Delta p}{8 Q l} \quad (3.5)$$

Обозначения в формулах (3.2) — (3.5) пояснены на рис. 3.1 и 3.2. Индексом w здесь и далее обозначается значение переменной на стенке. Формула (3.5) есть рецепт для отыскания кажущейся вязкости жидкости, движущейся в трубке капиллярного прибора. Формулы (3.2) — (3.4) также надо рассматривать как указание способа вычисления по данным эксперимента кажущейся вязкости в соответствующем течении испытуемой среды.

Если испытуемая жидкость ньютоновская, то для любых размеров приборов $L, \delta, R_1, R_2, R_w, l, \varphi, \dots$ любой конструкции при любых $\Omega, \Delta p$ все формулы (3.2) — (3.5) будут давать одно и то же число — истинный коэффициент вязкости, т. е. коэффициент пропорциональности η в (2.2) и (2.3). Если же жидкость неньютоновская, то результаты всякий раз могут быть разными. Зависимость η_a от условий движения (в данном приборе) будет, с большой долей вероятности, свидетельствовать о нелинейности вязких свойств, зависимость от начального состояния жидкости — о временных свойствах, зависимость от размеров прибора (масштабный эффект) — о свойствах, привносимых взвешенными частицами конечных размеров.

3.1.3. Определение нелинейно-вязких свойств

Статические вискозиметрические опыты, целью которых является определение вида нелинейной зависимости между составляющими вязких напряжений и скоростей деформации или, что то же самое, зависимости вязкости от интенсивности скоростей деформации (см. с. 17, 32), обрабатываются по более сложным формулам. Эти формулы, как и (3.2) — (3.5), представляют собой следствия законов сохранения массы и количества движения с учетом гипотезы о существовании истинной зависимости и особенностей кинематики течения.

Для ротационных приборов с очень узким зазором между цилиндрами или конусами, когда условия течения близки к чистому сдвигу, формулы (3.2) — (3.4) с удовлетворительной точностью дают истинную связь напряжений со скоростями сдвига и истинный коэффициент вязкости, если жидкость принадлежит к классу нелинейно-вязких.

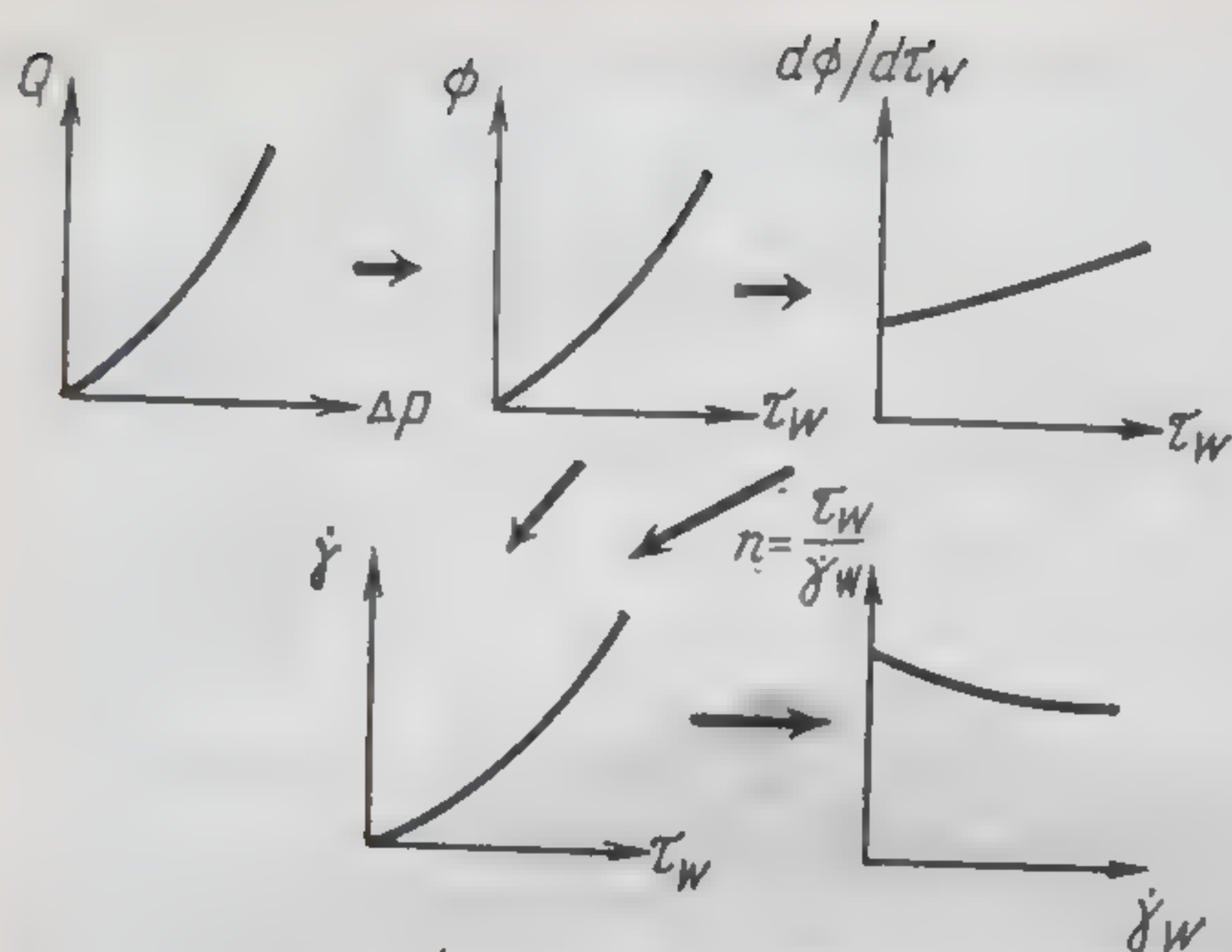


Рис. 3.3. Схема графического перестроения расходной характеристики.

В результате опытов на капиллярном вискозиметре при различных перепадах давления Δp вначале определяют «расходную характеристику» — зависимость расхода Q от Δp (рис. 3.3). Затем из зависимости $Q = Q(\Delta p)$ получают эквивалентную ей зависимость $\Phi = \Phi(\tau_w)$, где переменные Φ , τ_w связаны с Q и Δp формулами

$$\Phi = 4Q/\pi R_w^3, \quad \tau_w = R_w \Delta p / 2l$$

На графике этот переход выражают изменением масштабов по осям координат. Физический смысл переменной $\Phi = 4(Q/\pi R_w^2)/R_w = 4U_m/R_w$ — характерная скорость сдвига (для ньютоновской жидкости — скорость сдвига на стенке); переменная τ_w точно равна касательному напряжению на стенке трубы (при $r = R_w$), как видно из (1.13). Из зависимости $\Phi = \Phi(\tau_w)$ извлекают производную $\Phi'(\tau_w) = d\Phi/d\tau_w$ и новую функцию в виде:

$$\dot{\gamma}_w = \frac{3}{4} \Phi(\tau_w) + \frac{1}{4} \tau_w \Phi'(\tau_w) \quad (3.6)$$

Формула (3.6) позволяет найти зависимость скорости сдвига на стенке $\dot{\gamma}_w$ от напряжения сдвига на стенке τ_w по расходной характеристике $\Phi(\tau_w)$. Поскольку связь между $\dot{\gamma}$ и τ всюду одна и та же, то индекс w можно отбросить. Обратная к $\dot{\gamma}(\tau)$ функция изображает искомую связь $\tau(\dot{\gamma})$, а график $\tau/\dot{\gamma}$ в зависимости от $\dot{\gamma}$ дает вязкость η как функцию $\dot{\gamma}$ (см. рис. 3.3). Для вязко-упругих жидкостей, проявляющих нелинейные свойства, разработаны специальные методы прямых и косвенных измерений нормальных напряжений, в частности в зазоре ротационного вискозиметра.

3.1.4. Динамические эксперименты

При исследовании жидкостей, проявляющих временные эффекты, прямое восстановление реологического соотношения усложнено, и потому чаще используют процедуру простого подбора коэффициентов в гипотетических моделях. Два типа динамических экспериментов на вискозиметрах наиболее распространены: измерения при периодическом (синусоидальном) изменении задаваемой прибором характеристики во времени; измерения релаксации напряжений или релаксации течения в переходных режимах от одного стационарного течения к другому. Названные методики используют как для вязко-упругих, так и для тиксотропных жидкостей, однако последние требуют еще привлечения информации о структурных параметрах, изменение которых ответственно за тиксотропное поведение (см. 3.3).

3.1.4.1. Колебательное течение между пластинами, одна из которых неподвижна, а вторая совершает колебания по закону $U(t) = U_0 \cos \omega t$, сопряжено с преодолением действующей на нее силы $F = F_0 \cos(\omega t - \varphi_\tau)$, пропорциональной напряжению сдвига на стенке. Для простоты положим, что частота $f = \omega/2\pi$ не очень велика, так что ускорения в жидкости малы (точнее, силы инерции малы в сравнении с силами вязкости). Тогда течение будет квазистационарным: во все моменты времени профиль скоростей линейен, но его наклон, т. е. скорость сдвига, периодически изменяется в фазе со скоростью границы:

$$\dot{\gamma} = 2e_{xy} = (U_0/h) \cos \omega t$$

Измерения амплитуды напряжений $\tau_0(\omega) = F_0/S$ и угла сдвига фаз $\varphi_\tau(\omega)$ при различных частотах позволяют вычислить динамическую вязкость η' и коэффициент η'' , являющийся мерой упругости:

$$\eta' = \frac{F_0 h}{S U_0} = \cos \varphi_\tau, \quad \eta'' = \frac{F_0 h}{S U_0} \sin \varphi_\tau. \quad (3.7)$$

Комплексное число $\eta^* = \eta' - i\eta''$ называют комплексной вязкостью*; его удобно использовать при теоретическом решении задач о вискозиметрических течениях. Ньютоновской жидкости соответствуют $\eta'' = 0$, $\eta' = \eta$. Для жидкости, описываемой линейным реологическим уравнением (2.14), пара-

* Введение комплексных величин для описания колебательных процессов основано на том, что $\cos \omega t$ и $\sin \omega t$ суть действительная и мнимая части комплексной величины $e^{i\omega t}$. Громоздкие выкладки с тригонометрическими функциями удастся упростить, если оперировать комплексными представлениями, например, полагать $U^* = U_0 e^{i\omega t}$, $F^* = F_0 e^{i(\omega t - \varphi_\tau)}$. Физический смысл имеют только действительные части U^* и F^* .

метры η' , η'' связаны с истинными реологическими коэффициентами η , λ_1 , λ_2 формулами:

$$\eta' = \eta \frac{1 + \lambda_1 \lambda_2 \omega^2}{1 + \lambda_1^2 \omega^2}, \quad \eta'' = \eta \omega \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{1 + \lambda_1^2 \omega^2}. \quad (3.8)$$

Зная η из опытов со стационарным течением, по η' и η'' можно восстановить значения λ_1 , λ_2 . Если вычисленные так λ_1 , λ_2 оказываются одними и теми же для всех частот ω , то это подтверждает пригодность уравнения (2.14). Если же результаты вычислений зависят от частоты, то, следовательно, найдены только кажущиеся (как бы для линейной вязкоупругой среды) коэффициенты релаксации, а истинное реологическое уравнение отлично от (2.14). Для сравнения свойств вязкоупругих жидкостей часто ограничиваются только анализом найденных из опыта кривых $\eta'(\omega)$, $\eta''(\omega)$ (см. 6.3).

В опытах можно проследить, как влияет амплитуда скорости сдвига U_0/h на сдвиговое напряжение $\tau = F/S$. Отсутствие такого влияния означает правдоподобность линейной связи между $\dot{\gamma}$, τ и их производными, представленной уравнением (2.14) или его обобщениями. Если же измеряемые колебания F (или τ) не аппроксимируются достаточно хорошо формулой $F = F_0 \cos(\omega t - \varphi_\tau)$ или F_0 и φ_τ оказываются зависящими от U_0/h , то это свидетельствует о нелинейном поведении жидкости. Правдоподобной моделью может в таком случае быть соотношение (2.14) или (2.15) с коэффициентами, зависящими от скоростей деформаций или от структурных параметров.

Чисто тиксотропная жидкость, описываемая моделью (2.12), (2.13), при синусоидальных колебаниях стенки с частотой ω обладает тем свойством, что величина $\eta = \tau/\dot{\gamma}$ (мгновенная вязкость) будет колебаться, как и структурный параметр N — с частотой 2ω .

При фактическом проведении экспериментов в условиях сдвиговых колебаний обычно используют ротационные вискозиметры с узким зазором. Чтобы перейти к напряжениям τ и скоростям деформации от непосредственно измеряемых величин — угла закрутки подвеса $\vartheta(t)$ и угловой скорости вращения $\Omega(t)$, нужно провести вычисления, учитывающие упругость и инерционность подвеса, а при больших частотах — еще инерционность самой жидкости.

Течение со строго периодическим изменением величин (установившиеся колебания) возникает при запуске прибора не сразу. Если откладывать по осям координат величины e_{xy} , τ_{xy} и нанести совокупность точек, соответствующих последовательным моментам времени, то получится гистерезисная кривая, выходящая из начала координат (покой) и имеющая вид сложной спирали. Со временем она все теснее

приближается к замкнутой линии, которая изображает установившиеся колебания. В каждом цикле колебаний кривая для тиксотропной жидкости дважды проходит через начало координат, тогда как для вязко-упругой жидкости кривая минует начало координат. Такое поведение соответствует уравнениям, приведенным выше; согласно (2.13) напряжение τ обращается в нуль всякий раз, когда $\dot{\gamma} = 0$, а согласно (2.14) напряжение τ отлично от нуля при $\dot{\gamma} = 0$, поскольку $\ddot{\gamma}$ и $\dot{\tau}$ не равны нулю.

3.1.4.2. Динамические вискозиметрические эксперименты на капиллярных приборах в режиме колебаний более сложны как в техническом отношении, так и в отношении обработки результатов. Одним из приемов представления данных является вычисление динамической вязкости η' и упругого коэффициента η'' как функций частоты без перехода к коэффициентам в реологическом соотношении. Соответствующие формулы имеют вид:

$$\eta' = \frac{\pi R_w^4 P_0 \cos \varphi_p}{8 Q_0 l}, \quad \eta'' = \frac{\pi R_w^4}{8} \left[\frac{P_0 \sin \varphi_p}{Q_0 l} + \frac{4 \rho \omega}{3 \pi R_w^2} \right]. \quad (3.9)$$

Здесь Q_0 и ω — амплитуда и частота изменения расхода $Q = Q_0 \cos \omega t$, φ_p , P_0 — угол сдвига фаз и амплитуда изменения перепада давления $\Delta p = P_0 \cos(\omega t - \varphi_p)$. В ньютоновской жидкости $\eta' = \eta$, $\eta'' = 0$ при $\omega \rightarrow 0$.

3.1.4.3. Эксперименты релаксационного типа и близкие к ним наблюдения за процессами запуска и остановки вискозиметров ведутся при постоянном значении задаваемой прибором характеристики, что облегчает интерпретацию наблюдений и непосредственное нахождение одного из релаксационных коэффициентов. Однако при этом невозможно определить второй коэффициент: например, при работе с ротационным прибором практически мгновенная остановка вращения позволяет найти только коэффициент релаксации напряжения λ_1 (по спаду крутящего момента). Если известно, что в жидкости преобладают тиксотропные временные эффекты (а не вязко-упругие), то по переходным кривым, регистрируемым при запуске и остановке вискозиметра, можно судить о скоростях изменения структуры жидкости.

3.2. Об исследовании реологических свойств твердых тел

В основе статических и динамических испытаний твердых тел лежат опыты на растяжение и сжатие (одноосное) призматических образцов, нагруженных на торцах и имеющих свободную боковую поверхность. Испытательное устройство задает прикладываемое усилие $P(t)$ или удлинение $\Delta l(t)$, а измеря-

ют $\Delta l(t)$ или $P(t)$ соответственно, а также поперечную деформацию образца. В статических экспериментах определяют модуль упругости и коэффициент Пуассона, в динамических по гистерезисным кривым или результатам периодического нагружения находят также вязкость вязко-упругого материала, а из испытания цилиндрических образцов на скручивание получают сведения об упругом модуле сдвига и вязкости.

В качестве условных характеристик упругости и вязкости твердого тела часто используют динамические модули E' , G' и модули потерь E'' , G'' , определяемые как функции частоты из опытов с периодическим нагружением. Для идеально упругого изотропного тела Гука E' и G' совпадают с истинными модулями E , G , входящими в реологическое определяющее соотношение (2.18), а $E'' = 0$, $G'' = 0$. Для вязко-упругого тела с линейным реологическим соотношением типа (2.19) при периодическом сдвиговом нагружении динамический модуль и модуль потерь связаны с истинными реологическими коэффициентами посредством формул:

$$G' = G \frac{1 + \lambda_1 \lambda_2 \omega^2}{1 + \lambda_1^2 \omega^2}, \quad G'' = G \omega \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{1 + \lambda_1^2 \omega^2}. \quad (3.10)$$

Находимые из опыта модули E' , E'' , G' , G'' для произвольного вязко-упругого тела суть кажущиеся характеристики.

3.3. Об исследовании реологических свойств сложных сред

Если материал несжимаем, а связь между напряжениями и деформациями (или скоростями деформаций) линейна и не зависит от ориентации образца, то свойства материала характеризуются всего одной постоянной: модулем Юнга или коэффициентом вязкости. Сжимаемость привносит еще один коэффициент, нелинейность — по меньшей мере еще один, временные свойства — также один или более. Отклонение от изотропии, внутренние степени свободы, диффузия и т. п. приводят к быстрому нарастанию числа независимых постоянных, совокупность которых и характеризует реологические свойства среды.

По мере усложнения свойств среды стандартные методики испытаний становятся все менее информативными, а возможности восстановления трехмерного реологического соотношения по опытным данным, получаемым, как правило, для чистого сдвига или одноосного растяжения, сокращаются. Одновременно в представлении результатов опытов все более превалируют различные условные характеристики, в частности кажущиеся реологические коэффициенты, что отчетливо видно на примере сведений раздела 3.2.

Поэтому по мере усложнения свойств среды возрастает роль микрореологических экспериментов, косвенных методов оценки реологических свойств, а главное — специальных макро-реологических экспериментов, обладающих узкой направленностью. Среди дополнительных экспериментальных приемов для суспензий наиболее важны следующие: микро- и ультрамикроскопические наблюдения за движением, взаимодействиями и деформацией взвешенных частиц; измерения их механических свойств, изучение в движущейся жидкости оптических свойств, тепло- и электропроводности, диффузии частиц и примесей; исследование фильтрации суспензии через пористые тела известной структуры; использование модельных суспензий, содержащих частицы с близкими к реальности контролируемыми свойствами; крупномасштабное моделирование частиц; направленное и контролируемое изменение свойств несущей жидкости и взвешенных частиц для создания утрированных ситуаций.

4. ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА КРОВИ. НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Здесь будут рассмотрены особенности состава крови и те свойства ее составляющих, которые определяют различия в закономерностях течения данной среды и однородных жидкостей. Характеристики состава крови важно привести еще и потому, что даже малые изменения многих отдельных компонент могут привести к существенным изменениям механических и других, связанных с механическими, свойств крови.

4.1. Плазма крови

4.1.1. Электролитный состав

Суммарная молекулярная концентрация веществ в плазме определяется главным образом электролитами, прежде всего хлористым натрием. Из общего осмотического давления в 770 кПа (7,6 атм) на долю коллоидов плазмы приходится всего около 3,333 кПа (25 мм рт. ст.). Общая концентрация солей электролитов в плазме крови человека составляет примерно 0,8%, что соответствует по осмотическому давлению водному раствору 0,85—0,9% NaCl. Среднее содержание (миллиэквиваленты на литр) важнейших катионов в плазме: Na — 130÷144; K — 4÷5; Ca — 4÷6; Mg — 1. Содержание главных анионов: Cl — 100—110; HCO₃ — 20÷24; H₂PO₄ и HPO₄ — 1÷1,5 (по фосфору); SO₄ — 1÷2 (по сере). Общее количество электролитных катионов (140÷155 мэкв/л) превышает общее количество электролитных анионов (125÷135

мэкв/л), разность соответствует числу катионов, связанных с органическими кислотами (в том числе с белками). Активная реакция среды плазмы слабощелочная ($pH=7,36$).

В лабораторной и клинической работе широко используют плазмо- и кровезаменители [39]. Простейшими жидкостями такого рода являются солевые растворы (изотонический раствор хлористого натрия), более полноценные из них аналогичны плазме не только по осмотическому давлению, но и по ионному составу (растворы Рингера, Тироде и др.). Приготавливают также изотоничные плазме растворы аминокислот (белковые гидролизаты, растворы продуктов частичного гидролиза сывороточных белков), имеющие ряд преимуществ при обеспечении питания организма. Для возмещения недостатка объема циркулирующей крови, либо при необходимости «гемодилюции» (уменьшения концентрации в крови форменных элементов или вредных веществ) используют растворы полимеров. Полимеры, полученные химическим путем (поливинилпирролидон, «перистон», полиоксиэтилен), медленно расщепляются в организме. Полимеры, полученные на основе биополимеризации (декстраны — полимеры из *d*-глюкозы; полиглюкин и «реомакродекс» — частичные гидролизаты декстранов с добавлением солей и глюкозы; желатиновые препараты — оксиполижелатина, «плазмагель», «гемаксель» и др.), разрушаются в ходе как бы «естественного» метаболизма [510].

4.1.2. Белки плазмы

Их подразделяют на 2 группы — альбумины и глобулины (табл. 4.1), в составе которых более 100 отдельных белков. Альбумины связывают и переносят различные вещества крови и обуславливают около 80% общего осмотического давления ее коллоидов, в обычных условиях они с трудом проходят через стенки капилляров.

Таблица 4.1

Белки плазмы [256, 598]

Белок	Относительная молекулярная масса	Форма макромолекулы	Размер, нм	Массовая концентрация в плазме крови, %
Фибриноген	$(3,4 \div 4,4) \cdot 10^5$	Вытянутая с утолщениями	$47,5 \times 4,0$	$0,2 \div 0,4$
α -Глобулины	$(5 \div 10) \cdot 10^4$	—	—	$0,7 \div 1,1$
β - »	$15 \div 10^4$	—	—	$0,8 \div 1,3$
γ - »	$(1,4 \div 8,8) \cdot 10^5$	Эллипсоидальная	$23,5 \times 4,5$	$0,6 \div 0,9$
Альбумин	$(0,65 \div 0,8) \cdot 10^5$	Призматическая	$15,0 \times 5,0$	$3,5 \div 5,3$

Глобулины разделяются на α -, β - и γ -фракции, их важнейшая роль состоит в транспорте липидов и других веществ, нерастворимых в свободном состоянии. γ -Глобулины составляют антитела, вырабатываемые иммунной системой и противостоящие бактериальным, вирусным и другим белковым антигенам, с которыми антитела соединяются. Антитела и другие глобулины, сходные с ними по свойствам (комплемент, интерферон, пропердин), называют иммуноглобулинами (Ig)*. Одно и то же антитело может быть агглютинином (склеивает клетки, содержащие на своей поверхности антиген), преципитином (осаждает антигены, находящиеся в крови в свободном состоянии) или опсоином (облегчает фагоцитоз антител).

Относительная молекулярная масса Ig-антител около $(1,5 \div 2) \cdot 10^5$, но примерно 10% Ig имеют молекулярную массу до 10^6 («макроглобулины»).

Все Ig построены, как известно, по единой схеме: две тяжелые и две легкие полипептидные цепи скреплены между собой S=S связями. Тяжелые цепи, в состав которых входят не только пептиды, но и другие структуры, разделяют на 5 классов: IgG, IgH, IgM, IgD, IgE. В нормальных условиях состав Ig плазмы весьма разнороден: преобладают в ней более легкие IgG-антитела, а наиболее крупномолекулярные — IgM-антитела — содержатся в малых количествах. При некоторых заболеваниях (например, множественная миелома) плазма содержит необычно много Ig, причем только одного какого-либо класса [131, 421].

Плазма содержит варьирующие количества липидов (табл. 4.2), не только связанных с белками (липопротеиды), но и свободных, многие из которых поверхностно-активны. Одним из классов липопротеидов являются хиломикроны — микросферы диаметром около 100 нм, обнаруживаемые в плазме, главным образом, после приема жирной пищи. Эти тельца имеют мембрану из фосфолипидов, содержат в основном (90%) экзогенный жир, белок и холестерин. При наличии в плазме большого количества хиломикронов наблюдаются изменения в микроциркуляции [396].

Фибриноген играет особо важную роль с точки зрения физиологии и реологии, так как обладает свойством превращаться в нерастворимый фибрин, а также определяет агрегацию эритроцитов. Фибриноген в организме разрушается довольно быстро: время его «полусуществования» составляет у человека примерно 4 сут. При заболеваниях (например, при воспалении) в патологическом очаге образуются или освобождаются особые вещества, которые прямо или через посредство гормонов влияют на выработку фибриногена. Молекула фиб-

* Символ Ig для удобства употребим и во множественном числе.

Содержание в плазме [101, 256] некоторых компонент (%) Таблица 4.2

	Содержание, %
Жир общий	0,3÷0,6
жирные кислоты, связанные и свободные	0,3÷0,4
Фосфолипиды (без фосфолипидов жирных кислот)	0,25÷0,4
Холестерин и другие стерины	0,15÷0,25
холестерин свободный	0,1
Желчные кислоты	0,005÷0,015

риногена состоит из трех параллельно расположенных пар полипептидных цепей, поперечно связанных у концов множественными дисульфидными мостиками*.

При свертывании крови под влиянием тромбина от молекулы фибриногена отделяются два олигопептида (они составляют 3% массы молекулы) и остается фибринмономер (97% массы исходной молекулы). Физико-химические свойства фибринмономера сходны со свойствами фибриногена, но он дополнительно способен к полимеризации молекул конец-в-конец и бок-в-бок. «Спонтанно» возникающая при $pH=5\div 10$ полимеризация фибринмономера приводит к образованию «нестабилизованного» фибрина, молекула которого в 2 раза толще и может быть много длиннее, чем молекула стабилизированного фибрина (см. ниже).

Спонтанная полимеризация мономера осуществляется образованием водородных связей не только за счет сцепления химических групп, оставшихся на месте связи с отщепившимися олигопептидами, но и за счет других участков молекулы фибриногена. Наличие в интактной молекуле фибриногена таких участков весьма важно для организма: при избытке фибриногена образуются комплексы фибринмономера с фибриногеном, причем данный комплекс растворим в плазме, благодаря чему кровь остается жидкой, так как свертывание не происходит. Описаны и другие комплексы белков плазмы с участием молекул фибриногена.

Гидролиз фибриногена с отрывом олигопептидов** происходит под влиянием не только тромбина, но и других протеолитических ферментов: плазмина, змеиного яда, панкреатиче-

* Описание физиологических свойств фибриногена (см в обзоре [25]; здесь необходимы лишь сведения, непосредственно относящиеся к их реологической роли.

** Разрушение фибриногена может происходить и под влиянием гидродинамических факторов («сдвиговая деградация»), хотя пока неясно, каков детальный механизм их воздействия [231].

ского трипсина и т. д., но происходит с другой скоростью и в иной последовательности.

Появление в плазме тромбина сопровождается также активацией фибринстабилизирующего глобулина плазмы, называемого фибриназой, или фактором XIII системы свертывания. Под влиянием фактора XIII полимеризация фибринмономера модифицируется: начинает осуществляться поперечная сшивка образующихся макромолекул. Продукт модифицированной полимеризации — стабилизированный фибрин — нерастворим в тех растворителях, в которых растворяется нестабилизированный фибрин, сеть его цепей механически более прочна, он меньше подвержен разрушающему влиянию фибринолитических ферментов (см. разделы 17-18). В плазме могут содержаться также продукты протеолитического расщепления плазмином сформированного фибрина; идентифицированы несколько «продуктов деградации» фибрина и фибриногена, все они влияют на свертывание крови.

Показана связь белков системы фибриногена с криоглобулинемией — патологическим состоянием, для которого характерен переход белков плазмы и сыворотки в гель при понижении температуры до 4°C . Есть основания считать [25], что применявшиеся ранее термины криофибриноген, криопротромбиноген, фибриноген В, — синонимы, а гелеобразный комплекс получается в результате иммуновлияния криоглобулина на промежуточный продукт превращения фибриногена в фибрин, либо на «неполноценный фибриноген» или на комплекс фибриноген-фибриноген В.

4.2. Форменные элементы крови

Благодаря несколько большей плотности форменных элементов ($1,1 \cdot 10^3 \text{ кг/м}^3$), чем плазмы ($1,03 \cdot 10^3 \text{ кг/м}^3$), после длительного оседания в условиях обычной гравитации или после недолгого центрифугирования кровь разделяется на две основные фракции. Более тяжелые, чем плазма, форменные элементы (клетки и кровяные пластинки — тромбоциты) составляют у человека около 46% объема крови. В 1 мм^3 крови содержится примерно $5 \cdot 10^6$ эритроцитов и $(4 \div 10) \cdot 10^3$ лейкоцитов. Суммарный объем эритроцитов примерно в 50 раз превышает объем лейкоцитов и тромбоцитов, в соответствии с чем реологическое поведение крови в крупных сосудах определяют концентрация и механические свойства только эритроцитов.

Прибор, состоящий из специализированной центрифуги и градуированной пробирки, называется гематокритом, а определяемый с его помощью относительный объем форменных элементов (после 30—60 мин вращения при 3000 об/мин — около 2500 g) называется показателем гематокрита H и выра-

жается в долях единицы (в формулах) или в процентах. Истинная объемная концентрация эритроцитов всегда меньше, чем измеренная при центрифугировании, обычно на 2—3%.

4.2.1. Эритроциты

Зрелые эритроциты млекопитающих не имеют ядра и не обладают подвижностью, хотя и не полностью инертны в механическом отношении. В эритроците около 70% воды, 25% гемоглобина, 5% составляют липиды, сахара, соли, ферментные белки. Содержимое эритроцита — жидкость, относительно собственных реологических свойств которой известно мало [251, 431, 448], ее вязкость оценивают величинами около $7 \cdot 10^{-3} \text{ Па} \cdot \text{с}$ (7 спз). Гемоглобин содержит 0,33% железа и молекулярная масса его у животных разных видов равна $16\,200\,n$, где $n=1, 2, 3, 4$ или более (у человека в норме $n=4$). Форма молекулы гемоглобина может быть аппроксимирована цилиндром размерами $11,0 \times 11,0 \times 7,0$ нм, преимущественной ориентации у молекул гемоглобина в эритроците нет [334].

Кроме гемоглобина, в эритроцитах содержатся другие белки (некоторые из них близки к сократительному белку миозину), составляющие «строму» (т. е. «арматуру» цитоплазмы), а также липиды и белки, входящие в состав мембран. В зрелом эритроците сохраняется множество ферментов, участвующих в обмене веществ. После выключения обмена

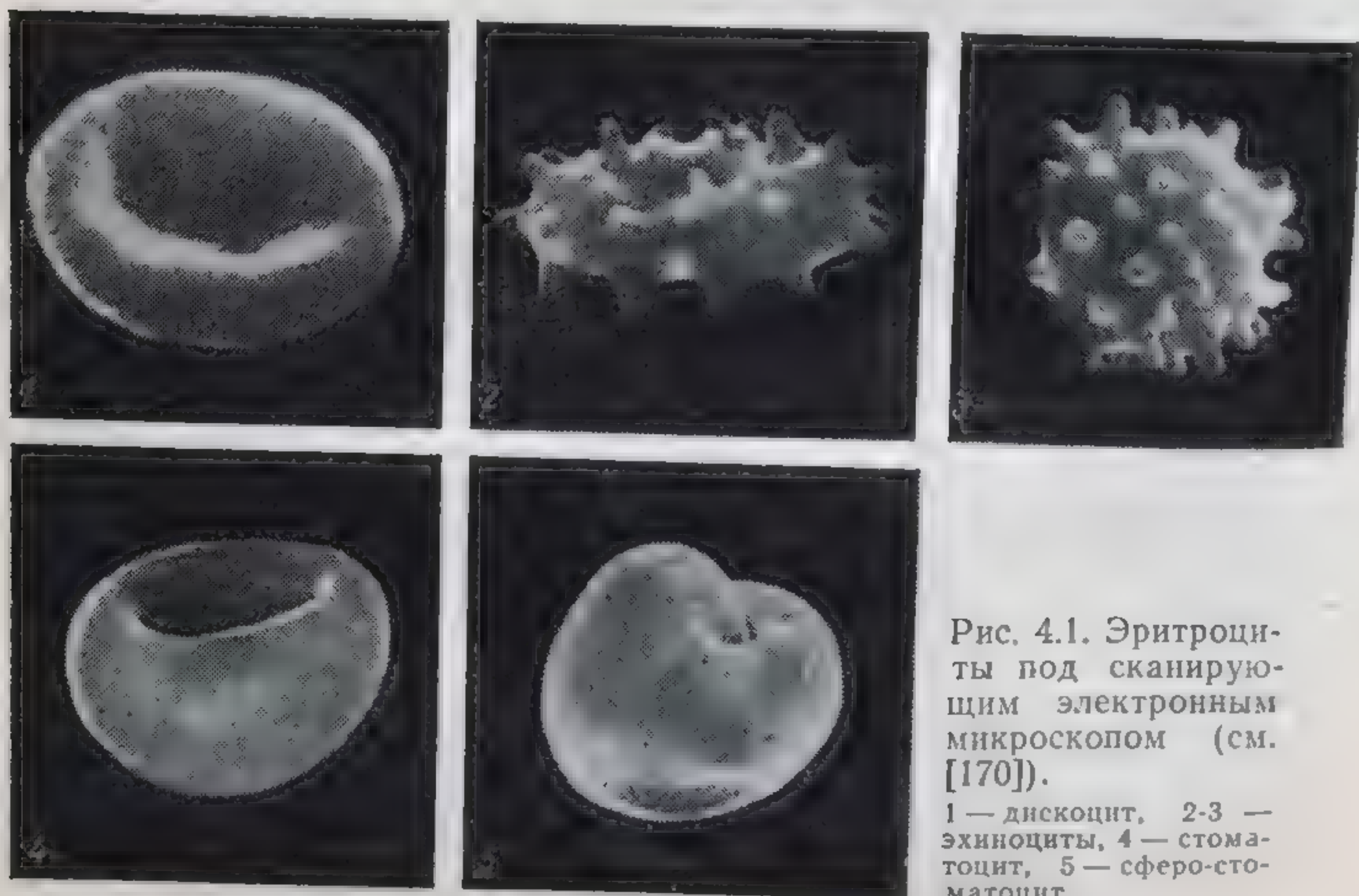


Рис. 4.1. Эритроциты под сканирующим электронным микроскопом (см. [170]).

1 — дискоцит, 2-3 — эхиноциты, 4 — стоматоцит, 5 — сферо-стоматоцит.

воздействием ферментных ядов зрелый эритроцит может сохранять свои функции лишь 1 сут. Скорость потребления кислорода эритроцитами человека составляет 0,05 мкл O_2 на мг общей массы эритроцитов за час. Эта величина в 50 раз меньше, чем у клеток миокарда и в 160 раз меньше, чем у клеток коры головного мозга.

4.2.1.1. Нормальный эритроцит человека в покоящейся плазме имеет двояковогнутую дискоидную форму («дискоцит»), при которой площадь поверхности на 20% больше, чем сферическая, минимальная для данного объема. В экспериментальных условиях и в патологии эритроциты могут превращаться в эхиноциты (поверхность покрывается шипами), стоматоциты (односторонне вогнутый диск), сфероциты и др. (рис. 4.1) без изменения объема; возможны и смешанные варианты таких трансформаций.

«Спонтанно», т. е. без специальных химических воздействий, прикрепившись к стеклу, дискоцит через некоторое время превращается в сферу с шипиками на поверхности (сфероэхиноцит), а отмытый от стекла эхиноцит вновь становится дискоцитом. Просто инкубируемый в собственной плазме при $37^\circ C$ дискоцит через 16 час переходит в сфероидную форму [501, 502]. За период инкубации изменяется состав и свойства эритроцитов и плазмы. Комплекс этих биохимических изменений (увеличение концентрации Са и холестерина, уменьшение содержания АТФ и пр.) сложен, так что не легко понять, какое из явлений является причиной трансформаций дискоцита. Так, например, показано, что олеат натрия (поверхностно-активная и постоянно содержащаяся в крови соль) обладает эхиноцитогенным действием [170]. Добавление к крови других веществ с сильными липофильными свойствами детергентов (свободные жирные кислоты, желчь, лизолецитин или лизофосфатидилхолин) ускоряет «спонтанную» трансформацию дискоцит—сфероцит, но при этом дополнительно снижает уровень АТФ в эритроцитах [170, 502].

Понижение рН, а также некоторые дифильные вещества, легко связывающиеся с различными биологическими мембранами (например, производные фенотиазина), превращают дискоцит в чашевидную клетку с углублением — разновидность стоматоцита [442]. Обработка эритроцита веществами, удаляющими заряженные химические группировки с его поверхности и снимающими его заряд (см. раздел 4.2.1.4), может не влиять на форму эритроцита [530], хотя и описаны трансформации эритроцитов, вызываемые приложением электрического поля: эхиноцитоз у катода и стоматоцитоз у анода [488].

По-видимому, в норме наиболее важную роль в механизме трансформаций эритроцита играют ионы кальция. Показано, что инкубация дискоцитов в растворах, содержащих Ca^{++}

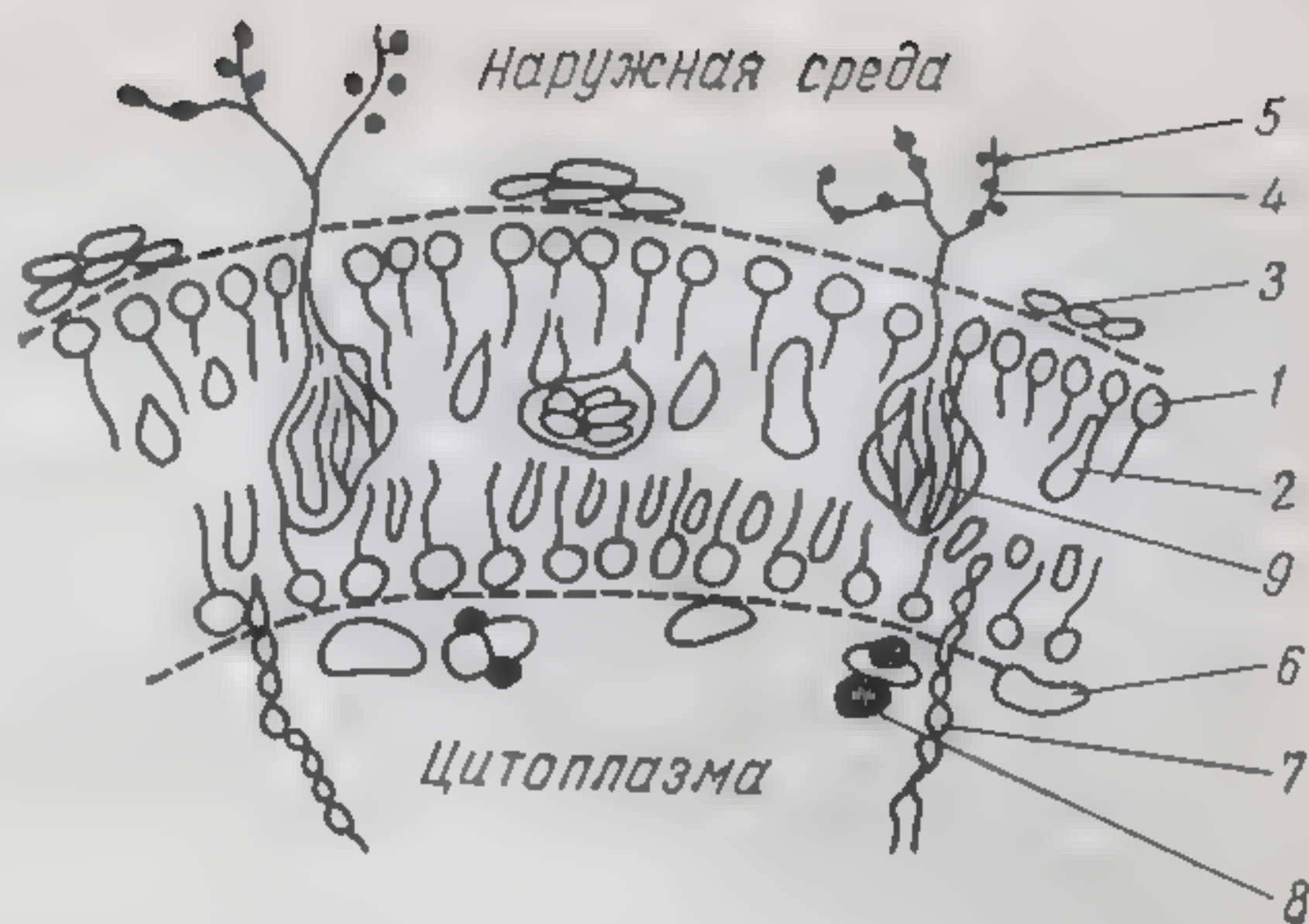
в концентрации более 10^{-2} моль/л, в течение 90 мин вызывает необратимый эхиноцитоз, преинкубация с кальцием усиливает эхиноцитогенные эффекты салицилата и олеата, а выдержка эритроцитов в растворе, свободном от Са, ослабляет и исключает сферуляцию. На основании этих опытов полагают, что другие химические факторы влияют на форму эритроцитов через изменения внутримембранного содержания кальция [170]. Это подтверждают эксперименты с испытанием большого числа веществ, известных из физиологии мышечной ткани как влияющие на кальциевый мембранный механизм (папаверин, ацетилхолин, аминазин и др.). Опыты позволяют заключить, что спонтанные или вызванные изоволюмические трансформации эритроцита сопровождаются высвобождением либо связыванием внутримембранного кальция, который, по видимому, вызывает соответственно либо локальное сокращение (конденсацию), либо расслабление эритроцитарной мембраны [503]. О физико-химических основах влияний различных веществ на биологические мембраны см. обзор [531]; некоторые дополнительные данные по этому вопросу приведены также в разделе 19.

Задача создания теоретической модели эритроцитарных трансформаций может быть решена на основе детального анализа различных свойств мембраны, причем, как свидетельствуют только что приведенные данные, в реологические определяющие соотношения для мембраны должны входить наряду с механическими величинами (см. раздел 4.2.1.2) еще и локальные концентрации химических компонент (Ca^{++}), АТФ, осмолярность и т. п.), а также температура [484, 502, 503]. Эта задача пока довольно далека от решения. Однако, чтобы количественно исследовать процессы трансформации, удобно иметь простые формулы, с достаточной точностью описывающие меридиональное сечение эритроцитов и содержащие параметр (или параметры), который характеризует среду, их окружающую. Успешной попыткой такого рода явилось описание сечений трансформирующегося в покоящейся крови эритроцита (от дискоцита до сфероида) семейством овалов Кассини с одним параметром — осмолярностью [426, 490].

4.2.1.2. Если после гипоосмотического гемолиза снова создать среду изотонического раствора, то выявляются «тени», или «призраки» эритроцитов примерно той же формы, что и исходные клетки, но без гемоглобина. Отсюда следует, что мембрана и, может быть, строма, но не гемоглобин определяют характерную форму эритроцита. Роль стромы также может быть поставлена под сомнение, если принять во внимание опыты с эритроцитом в проточной камере (щель высотой $10 \div 20$ мкм и шириной $2 \div 3$ мм) [196]. В этих опытах эритроциты из изотонического раствора с альбумином, заполняющего камеру, оседали вниз и спонтанно закреплялись на несил-

Рис. 4.2. Гипотетическая структура мембраны эритроцита ([см. 170]).

1 — фосфолипид, 2 — холестерин, 3 — адсорбированный белок, 4 — сиаловая кислота, 5 — антигенные олигосахариды, 6 — ферменты, 7 — спектрин, 8 — гемоглобин, 9 — гликопротеин.



конизированном стекле. В ходе опыта они смещаются потоком раствора, причем деформирующая эритроцит сила, создаваемая обтеканием, легко оценивается. В качестве меток при микроскопии деформируемого эритроцита используют либо шипики на его мембране, либо искусственные точечные отметки, нанесенные лучом лазера. В экспериментах была выявлена способность оболочки перекатываться «вокруг содержимого» подобно гусенице танка, причем вогнутые участки дискоцита могли приходиться на любые места перекатывающейся мембраны. Трансмиссионная электронная микроскопия поперечных срезов фиксированного эритроцита либо вовсе не выявляла мембрану, либо обнаруживала гомогенную оболочку толщиной около 5,0 нм [334]. Техника отражательной растровой электронной микроскопии после скобления поверхности клетки позволяет выявить основные особенности мембраны (рис. 4.2).

У больных с нестабильным гемоглобином и метаболическими ненормальностями эритроциты отличаются расположением агрегатов молекул гемоглобина вблизи мембраны, фиксированных на ней $S=S$ связями. Это изменяет проницаемость и другие свойства мембраны и сопровождается характерными изменениями формы эритроцитов (серповидно-клеточная анемия и др.).

Общая толщина мембраны эритроцита по порядку величины не превышает удвоенного размера крупных молекул, тогда как линейные размеры вдоль поверхности на 3 порядка больше толщины. Поэтому необходимо отказаться от введения «распределений» механических показателей в глубь мембраны, но допустимо рассматривать распределения по ее поверхности. Необходимо также отказаться от усредненных по малому объему мембраны величин и ограничиваться усреднением по поверхности [27, 277, 318, 539]. Таким образом, основные механические величины, которые участвуют в количественном описании свойств и поведения мембран, имеют «двухмерный» характер. В частности, кинематику описывают в тер-

минах, родственных геометрии поверхностей, вводят деформации растяжения и сдвига вдоль мембраны (три составляющие) и изгибные деформации (две составляющие), измеряемые изменениями главных радиусов кривизны. Динамические переменные представлены натяжениями или, что то же, двухмерными напряжениями вдоль поверхности мембраны (две нормальные составляющие и одна касательная) и двумя изгибающими моментами. Вводятся также двухмерные аналоги термодинамических величин — давления, температуры и т. п. [280], двухмерные (поверхностные) концентрации химических компонент и т. д.

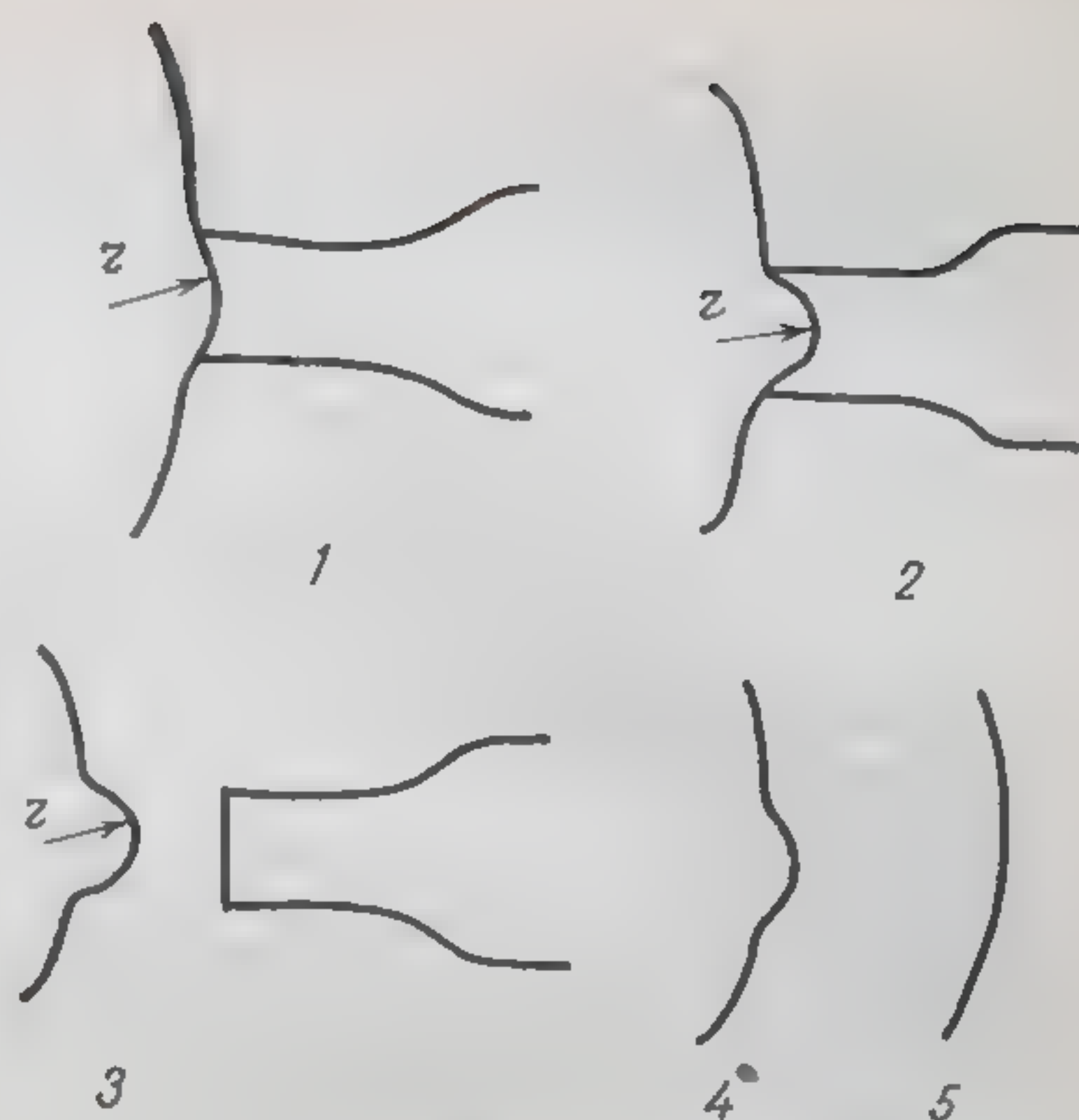
4.2.1.3. «Прямые» методы обычно включают измерения деформаций мембраны при различных способах закрепления эритроцита целиком в поле зрения микроскопа и при различных способах его нагружения. При этом изучают как механические свойства эритроцита, так и их корреляции с другими факторами — размерами клетки, типом гемоглобина, возрастом животного и т. п. Основные внешние факторы, от которых зависит деформируемость эритроцита, — осмолярность окружающей среды, а также продолжительность и интенсивность приложенных к эритроциту механических воздействий (см. раздел 19). Вообще говоря, в экспериментах непосредственно исследуют деформируемость эритроцита как цельной конструкции, однако есть основания все сопротивление эритроцита деформирующим усилиям относить полностью на счет эритроцитарной мембраны, пренебрегая жидким содержимым по крайней мере для статических опытов.

О прямых измерениях трансформаций эритроцита в прозрачной камере [196] уже говорилось на стр. 56. В таких опытах [170] показано, что при деформирующем эритроцит сдвигом напряжении около 6 Н/м^2 , создаваемом обтеканием закрепленного на стекле эритроцита, он удлиняется на 80% по сравнению с длиной при $0,6 \text{ Н/м}^2$. Упрощенные расчеты привели к величине «модуля Юнга» для эритроцита целиком порядка $7 \cdot 10^3 \text{ Н/м}^2$, характерной для легко деформируемых материалов. В ряде случаев в прозрачной проточной камере прикрепление смещаемого при обтекании тела эритроцита к стеклу осуществляется посредством тонкого трубчатого тяжа, практически состоящего только из мембраны. Деформации такого тяжа легко оценить [277, 278, 281]. В другой модификации опыта проточная камера снабжается микроструной, на которой повисает и складывается эритроцит, и под действием гидродинамических сил происходит формирование и удлинение мембранного плоского тяжа, с основанием на струне. В таких опытах была выявлена экспоненциальная зависимость между напряжением и деформацией [196], что не вполне согласуется с результатами измерений другими методами. Прямому наблюдению поддаются деформации мембраны (рис.

рис. 4
микроп
ные фо
эритро
ния (1.
ния (3.

4.3), в
кончик
пронс
скоп
петки
втягив
этом о
тий на
на кро
затруд
мер [2
в одно
ляет с
упруго
тифиц
риала
ны — с
рядка,
эритро
ции бе
[484].
В с
механи
менени
К к
цитов с
кусстве
метр т
легко
гидрав
сопроти

Рис. 4.3. Схема эксперимента с микропипеткой. Последовательные формы участка мембраны эритроцита во времени вытягивания (1, 2) и после выталкивания (3, 4, 5).



4.3), возникающие при вытягивании мембраны эритроцита в кончик микропипетки и при выталкивании из него [277], когда происходит восстановление формы эритроцита. Под микроскопом наблюдается процесс деформирования в просвете пипетки «пальца» из эритроцитарной мембраны, а регистрация вытягивающего давления в пипетке позволяет получить при этом оценку деформирующей силы. Неопределенность событий на входе в пипетку, где происходит компрессия мембраны на кромке стекла (и, возможно, проскальзывание мембраны), затрудняет истолкование результатов [196]. Показано, например [279], что в течение $5 \div 10$ мин засасывания эритроцита в одномикронный (1 мкм) кончик пипетки мембрана проявляет свойства упругого твердого тела. Модуль поверхностной упругости составляет $7 \cdot 10^{-6}$ Н/м (что, кстати, позволяет идентифицировать средний молекулярный размер упругого материала как характерный для водорастворимого белка мембраны — спектрина). Если увеличивать деформации еще на 3 порядка, то наступает разрушение мембраны. Нагревание эритроцитов до $48,8^\circ\text{C}$ приводит к необратимой денатурации белков мембраны, резко искажает упругое поведение [484].

В опытах с пипеткой получены и другие важные оценки механических свойств мембраны (см. ниже), а также их изменений при патологии [401].

К косвенным методам измерения деформируемости эритроцитов относится пропускание эритроцитарной суспензии по искусственному капилляру малого диаметра. Минимальный диаметр трубки, по которой может проходить эритроцит человека, легко принимающий форму цилиндра, составляет 3 мкм, а гидравлическое сопротивление при этом почти не превышает сопротивления при течении чистой плазмы. Лишь при даль-

нейшем уменьшении диаметра трубки сопротивление возрастает: при диаметре 2,4 мкм в 1,5 раза [365].

Эти испытания принципиально весьма близки к измерениям деформируемости по прохождению эритроцитов через микропористые фильтры [415]. Нормальные эритроциты средним диаметром 7,8 мкм способны проходить через поры диаметром 2,84 мкм [326]. Если же жесткость эритроцитов возрастала в результате инкубации в растворе уксусного альдегида, то их не удавалось пропустить через фильтр с порами диаметром даже в 6,8 мкм [221, 274]. Измерения времени протекания 2 мл эритроцитарной суспензии ($H=2\div 12\%$) через поры с $\varnothing=2$ мкм показали, что осмотическое набухание эритроцитов (в среде 200 мосм/л) или осмотическое сморщивание (в среде 500—600 мосм/л), как и обработка глутаральдегидом, затрудняют фильтрацию вплоть до ее прекращения [523]. Аналогичные выводы об осмотических влияниях были сделаны при оценке фильтруемости через поры диаметром 3 мкм [164]. Уменьшение фильтруемости установлено для эхиноцитов по сравнению с дискоцитами [502].

Одна из простейших модификаций «пробы на фильтруемость эритроцитов» может быть реализована с помощью обычной целлюлозной фильтровальной бумаги с порами диаметром $20\div 40$ мкм. Центрифугированием показатель гематокрита доводят до 90%. Свернутый и уложенный в воронку с углом 45° фильтр диаметром $50\div 60$ мм (бумага Ederol № 2, ГДР) вначале смачивают эритроцитарной суспензией; затем 2 мл ее помещают в фильтр ($V_0=2$ мл) и накапливающийся объем фильтрата V_f регистрируют в течение $10\div 15$ мин через каждые 60 с.

Данные измерений наносят на график логарифма оставшегося объема $\log[(V_0 - V_f) \cdot 100/V_0]$ как функции времени. По графику определяют «время полуфильтрации» и другие параметры. Наклон графика в каждой точке зависит от деформируемости эритроцитов [561].

Деформируемость эритроцитов можно косвенно оценить и по «пробе на упаковку» при центрифугировании [234, 501, 502]. Во время инкубации эритроцитов с ацетальдегидом их размеры не меняются, но показатель гематокрита нарастает, свидетельствуя об уменьшении упаковки эритроцитов при центрифугировании [221]. Контрольные измерения с помощью изотопов выявили, что максимальный объем эритроцитов в отцентрифугированной массе едва превышает 60%, тогда как исходно он легко достигал $95\div 97\%$. Этим же методом показано, что, вероятно, существуют видовые особенности деформируемости эритроцитов. Максимальное количество заключенной плазмы (15%) зарегистрировано в козьей крови с самыми мелкими эритроцитами, меньшее — в крови овцы (10%), а у человека, собаки и слона 2—3% [327]. Интересно, что содержание лецитина в мембране эритроцитов ниже у коз и овец сравнительно с млекопитающими других видов [213].

Предложено оценивать деформируемость эритроцитов по фотографиям, регистрирующим их вид при центрифугирова-

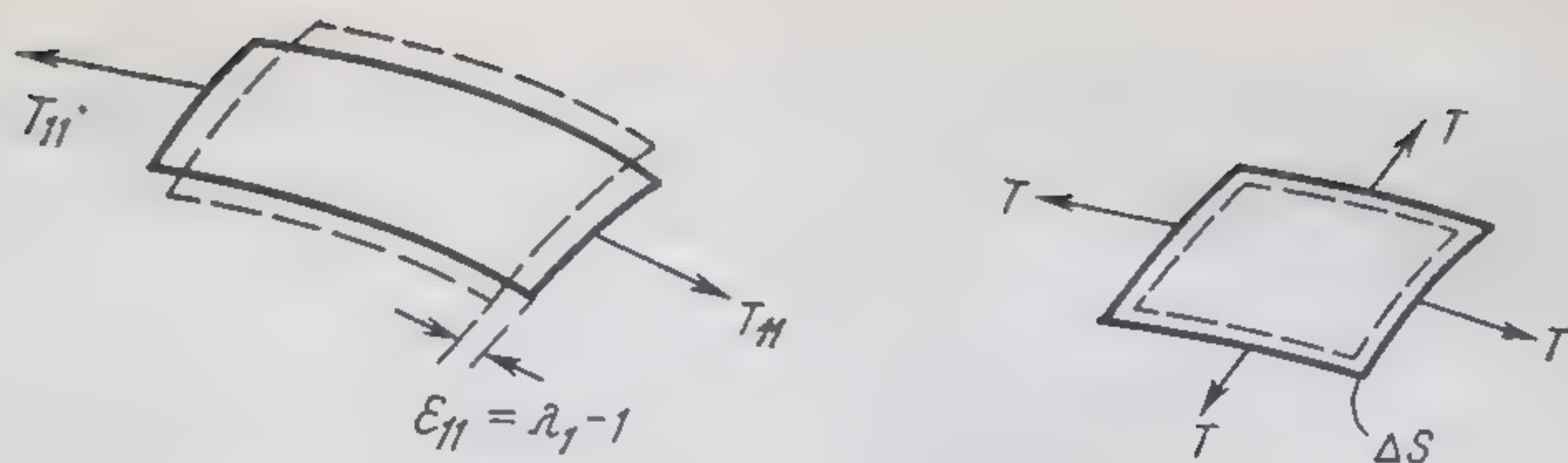


Рис. 4.4. Одноосное и всестороннее растяжение элемента мембраны.

нии разбавленной суспензии. На дно специальных центрифужных пробирок помещают слой глютаральдегида, в котором деформированные в ходе центрифугирования в буферном растворе эритроциты очень быстро (за 1 с) фиксируют для последующей электронной микроскопии. На форму эритроцитов при центрифугировании влияет различие плотностей мембраны и гемоглобина ($1,19 \cdot 10^3$ и $1,10 \cdot 10^3$ кг/м³ соответственно), а также условия обтекания буферным раствором.

Длина клетки при центрифугировании (от 8 до 11 мкм) линейно связана с ускорением (от 2 до $15 \cdot 10^3$ g); поверхностный модуль упругости для мембраны составляет около 10^{-4} Н/м [234] — по расчетам для таких опытов.

В экспериментальных исследованиях механики эритроцитарной мембраны используют также эффект осмотической сферуляции эритроцита с последующим контролируемым нагружением (осмотическим, сдвиговым и т. п.). Этот метод удобен тем, что обработочные формулы для сферической мембраны проще, чем для дискоидной [387, 539, 540, 577], однако при сферуляции, видимо, не всегда удастся избежать нарушений структуры мембраны. Деформируемость эритроцитов оценивают еще по характеристикам течения крови в вискозиметрических приборах (см. раздел 6.1.4).

Абсолютного метода исследований деформируемости эритроцитов пока нет [216], но названные эксперименты доставляют правдоподобные количественные сведения о свойствах эритроцитарной мембраны. Материал мембраны — до наступления необратимых изменений внутренней структуры — вязкоупругий, так что натяжения вдоль мембраны T_{11} , T_{22} , T_{12} суть некоторые функции поверхностных деформаций ϵ_{11} , ϵ_{22} , ϵ_{12} и их производных $\dot{\epsilon}_{11}$, $\dot{\epsilon}_{22}$, $\dot{\epsilon}_{12}$, а изгибающие моменты суть функции главных радиусов кривизны и их производных. После нарушения внутренней структуры материал мембраны ведет себя как вязко-пластическое тело.

Модель вязко-упругой мембраны [277, 539] дает, например, для одноосного растяжения (рис. 4.4) реологическое определяющее уравнение вида:

$$T_{11} = \frac{\mu}{2} (\lambda_1^2 - \lambda_1^{-2}) + 4\eta \dot{\lambda}_1 / \lambda_1, \quad (4.1)$$

где λ_1 — удлинение, μ — упругий поверхностный модуль сдвига, η — поверхностная вязкость. По экспериментальным данным, $\mu \sim 10^{-5}$ Н/м, $\eta \sim 10^{-6}$ Н·с/м. Характерное время t_* установления стационарной формы мембраны составляет 0,3 с (по порядку величины $t_* \sim \eta/\mu$).

Изменения площади мембраны незначительны и ее можно считать (в физиологических условиях, без нарушения внутренней структуры) постоянной. Модуль «поверхностной сжимаемости», т. е. отношение напряжения «всестороннего растяжения T (рис. 4.4) к приращению площади ΔS , составляет 0,3—0,45 Н/м, т. е. более чем в 10^4 раз превышает упругий модуль сдвига μ [277]. Модуль изгибной жесткости, связывающий изгибающий момент и изменение кривизны, пропорционален μ и квадрату толщины мембраны; по порядку величины составляет 10^{-18} Н·м [539]. Предельное растягивающее напряжение, вызывающее нарушение структуры мембраны, лежит в диапазоне $(1 \div 10) \cdot 10^{-5}$ Н/м, а предельное упругое удлинение — в пределах от 3 до 6 [277]. Эффективная поверхностная вязкость (при нарушенной структуре) имеет порядок 10^{-5} Н·с/м.

Уравнение (4.1) соответствует представлению о мембране как о твердом теле. Известны другие гипотетические соотношения, представляющие мембрану как двухмерную вязкоупругую жидкость [495, 577] и полезные при решении специальных задач (см. ниже).

Один из нерешенных до сих пор вопросов — причины дискообразной равновесной формы эритроцита и механизм трансформации дискоцита [137, 188, 190, 245, 364, 608]. В большинстве случаев попытки решения таких задач основываются на отыскании форм, отвечающих минимуму поверхностной энергии, относительно которой формулируются различные гипотезы. Последние равнозначны гипотезам о статических реологических свойствах мембраны. Следует выделить те идеи, которые выходят за рамки простого моделирования мембраны тонкой упругой оболочкой или жидкой пленкой: гипотеза о жидкокристаллическом состоянии мембраны [190, 364], гипотеза об участии электростатических сил в поддержании дискообразной формы [408] и гипотеза о «спонтанной» кривизне двухмерного материала мембраны [245], т. е. о тенденции каждого участка мембраны приобрести вполне определенную (зависящую от состава) кривизну. По-видимому, к этим идеям следовало бы добавить соображения о возможности локальной сократительной реакции участков мембраны (в зависимости от изменяющейся концентрации свободного кальция) под влиянием трансформирующих воздействий.

Была сделана попытка создать физическую модель эритроцитарной мембраны [196]. С помощью пенной пластмассы, заполняющей ячейки между звеньями специальных проволочных шарниров, была построена оболочка,

которая оказывает очень малое сопротивление сдвиговым усилиям в своей плоскости (как жидкая пленка), но эффективно противостоит изгибу (как упругое тело). Двойковогнутая форма была при этом равновесной. Когда малым вакуумом моделировали разность осмотических давлений между клеткой и плазмой, то модель трансформировалась в сферу; модель была способна и к перекачиванию. Предполагалось, что белковые структуры реальной мембраны имитировались изгибной жесткостью шарниров, а липидные слои — их податливостью при растяжении.

Известны попытки математического моделирования мембраны эритроцита жидкой пленкой, наделяемой [364] или не наделяемой изгибной жесткостью. Последний вариант, т. е. по существу моделирование эритроцита каплей (что соответствует наблюдениям каплевидной формы эритроцитов [516]), дает возможность оценить вероятную величину натяжения в мембране, возникающего при сдвиговом течении крови [345, 387] и опасность сдвигового гемолиза по известной разрушающей деформации и т. п.

4.2.1.4. Известно, что эритроциты имеют отрицательный электрический заряд, создающий ζ -потенциал, т. е. разность потенциалов между эритроцитом и плазмой. Практически ζ -потенциал оценивают по электрофоретической подвижности эритроцитов, т. е. по скорости установившегося движения эритроцита в постоянном электрическом поле, отнесенной к напряженности поля: $b = ld/t\Delta\varphi$, где l — путь, t — время, $\Delta\varphi$ — разность потенциалов, d — расстояние между электродами. Согласно уравнению Гельмгольца-Смолуховского

$$\zeta = 4\pi\eta_0 ld/t\epsilon\Delta\varphi = 4\pi\eta_0 b/\epsilon,$$

где η_0 — вязкость плазмы, ϵ — диэлектрическая проницаемость плазмы (для физиологического раствора равна 76,9).

Измерения реализуют в суспензии эритроцитов, сильно разбавленной плазмой ($H = 0,05 \div 0,1\%$). Используют либо стандартный аппарат для микроэлектрофореза в трубке, либо гематологическую камеру (типа камеры Горяева), модифицированную добавлением к ней электродов [106]. В нормальных условиях электрофоретическая подвижность эритроцитов составляет около $1,1 \div 1,3$ (мкм/с)/(В/см), а ζ -потенциал — 15 мВ [106, 126, 530]. Из приведенных формул следует, что определение ζ -потенциала требует отдельного измерения вязкости плазмы. Эти формулы, однако, несферичность эритроцитов не учитывают. Электрокинетический заряд частицы возникает из-за диссоциации ионизируемых групп на поверхности (в эритроцитах — почти исключительно COOH -группы) ности (в эритроцитах — почти исключительно COOH -группы) при оставлении на мембране заряженных зон и вследствие адсорбции ионов из окружающей среды на участки, либо незаряженные, либо заряженные диссоциацией. Электроотрицательность эритроцитов ($\approx 120445e$ [126]) приводит к тому, что концентрация катионов вблизи частицы возрастает (e —

заряд электрона). Эритроцит окружен по меньшей мере двумя слоями ионной атмосферы: контрионным и коионным.

Можно рассчитать распределение потенциала в среде и силу электростатического отталкивания соседних эритроцитов: сила отталкивания, возникающая при расстоянии между ними около 20 нм, составляет около 10^{-2} Н/м² [357]. Зная величину ζ -потенциала, можно рассчитать также среднюю плотность зарядов на поверхности, хотя данные о деформациях эритроцитов при изменении направления электрического поля косвенно свидетельствуют о неравномерном распределении зарядов по поверхности [488]. В формулу для расчета эффективной средней плотности зарядов на поверхности входят ионная сила среды и абсолютная температура; зависимость электрофоретической подвижности от этих показателей экспериментально доказана. Детальные исследования этих зависимостей суммированы в обзоре [530], где приведены результаты использования различных солей и реагентов, влияющих на ионизацию среды и содержание мембранных карбоксильных групп. В опытах используют, например, нейраמידазу — фермент, отделяющий сиаловую (нейраминовою) кислоту от сиалопротеина. Эта обработка существенно уменьшает подвижность эритроцитов в электрическом поле. Можно уменьшить электрофоретическую подвижность увеличением ионной силы, т. е. повышением концентрации контрионов, уменьшающих эффективный заряд эритроцитов, что доказано в опытах с варьированием рН и ионной силы или с использованием поливалентных катионов типа Al^{+3} [237]. Оценки показывают, что на 1 мкм² поверхности эритроцитов распределены 60 карбоксильных групп сиаловой кислоты и 40 слабых карбоксильных групп; SH-групп, по-видимому, нет, как нет и положительных зарядов, появляющихся только после обработки эритроцитов трипсином [429].

Добавление альбумина и других белков повышает вязкость плазмы и поэтому уменьшает электрофоретическую подвижность эритроцитов, но не влияет на их заряд. Добавление антител к эритроцитам, по одним данным, не влияет, а по другим — влияет на их заряд [237]. Возможно, что дело здесь в иммунологической реактивности эритроцитов, не всегда воспроизводимой при модельной инкубации крови в стеклянной посуде [107]. Имеются большие обзоры литературы по электрокинетическим характеристикам эритроцитов в норме и в патологии [65, 118, 530].

4.2.1.5. Размеры эритроцитов неодинаковы. В изотонической среде эритроциты человека имеют диаметр $7,1 \div 9,2$ мкм (в среднем около 8 мкм). Толщина на утолщенном крае (высота тора) около $1,7 \div 2,4$ мкм, в центре — $0,9 \div 1,2$, объем эритроцитов $70 \div 100$ мкм³, а общая поверхность всех эритроцитов у человека 3000 м² [125, 334]. Диаметры эритроцитов рас-

Рис. 4.5. Усредненность среды

пределены п
ческое откло
неодинаковос

Обычная
изображения
6% ошибке
в определени

микроскопа
(рис. 4.5). В
товлении маз
меры на 20%

Определе
крови (в 1 м
логической н

ки мутности
эритроцита
то пользуются

сы на число
эритроцитов
клеток опред

гематокрита
массы (см. р
ров эритроци
ше объем од

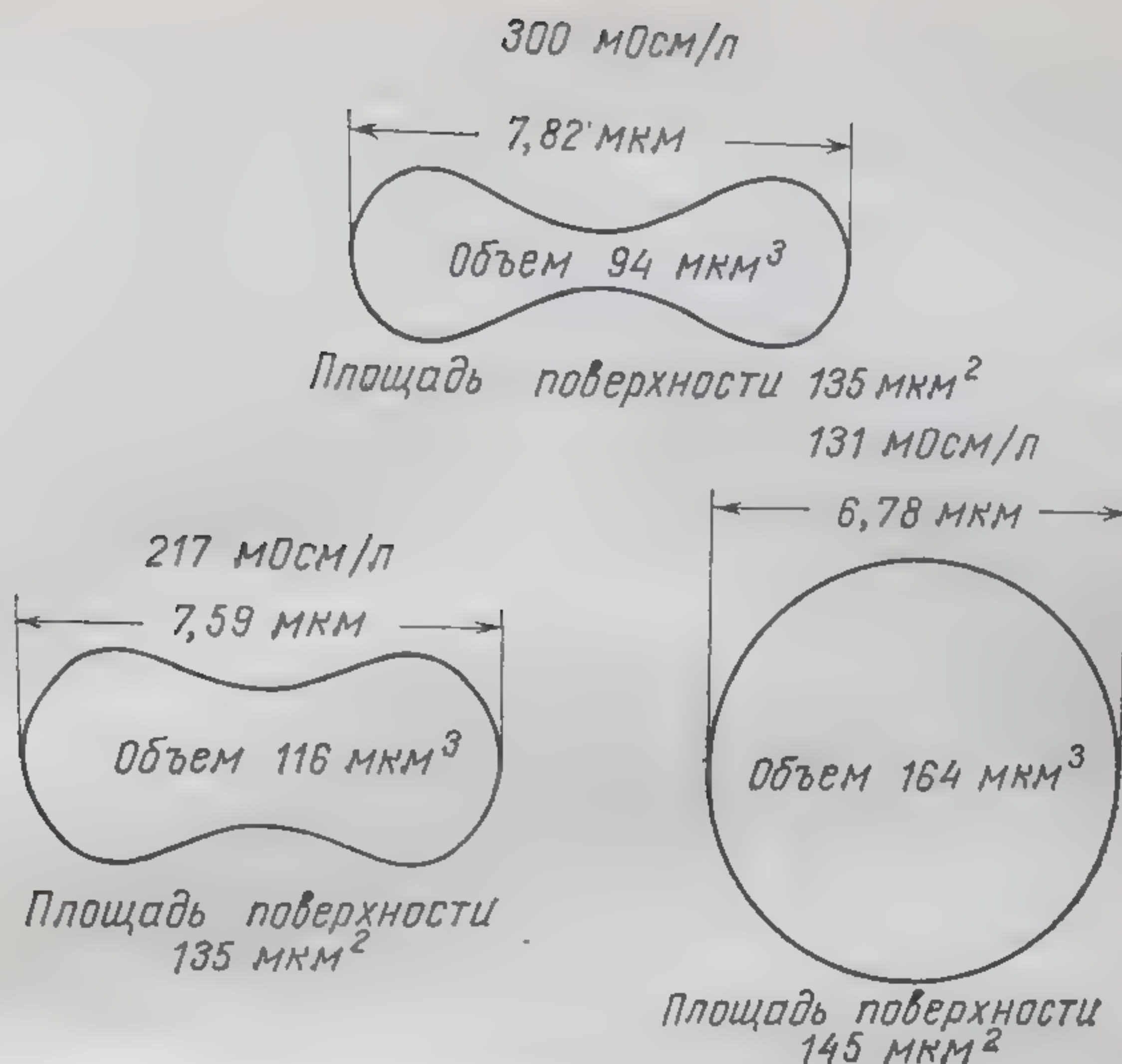


Рис. 4.5. Усредненное поперечное сечение эритроцита при различной осмолярности среды [276].

пределены по гауссовскому нормальному закону: квадратическое отклонение от средней величины может служить мерой неодинаковости (анизоцитоза) размеров.

Обычная световая микроскопия дает неопределенность изображения краев объекта около 0,5 мкм, что соответствует 6% ошибке в определении диаметра эритроцита и 20% — в определении его толщины. Применение интерференционного микроскопа позволяет увеличить разрешение в 10÷20 раз (рис. 4.5). Высушивание эритроцитов, используемое при изготовлении мазков крови на стекле, уменьшает их линейные размеры на 20%.

Определение количества эритроцитов в единице объема крови (в 1 мм³) производят в стеклянной стандартной гематологической камере, или с помощью фотоэлектрической оценки мутности взвеси. Для вычисления эффективного объема эритроцита лучше применять геометрические расчеты, но часто пользуются делением общего объема эритроцитарной массы на число клеток в этом объеме. В качестве общего объема эритроцитов используют показатель гематокрита, а число клеток определяют подсчетом в камере, однако показатель гематокрита не является истинным объемом эритроцитарной массы (см. раздел 4.2.1.3). Имеются видовые отличия размеров эритроцитов (табл. 4.3); чем больше их в крови, тем меньше объем одного эритроцита [44].

Количество и размер эритроцитов (дискоцитов) у млекопитающих
[44, 46, 135, 327, 350]

Таблица 4.3

	Показатель гематокрита, %	Кол-во эритроцитов, $10^6/\text{мм}^3$	Диаметр сухого, мкм	Объем, мкм^3	Поверхность, мкм^2
Человек	48	5,0	7,6	87	149
Человекообразные обезьяны	53	6,5	7,4÷9,2	81	169
Лошадь	—	7,0	5,5	50	72
Слон	—	—	9,2	112	190
Коза	—	14,0	3,5	18	43
Овца	—	9,5	4,8	37	60
Кр. рог. скот	—	5,5	5,6	56	85
Кошка	48	8,2	5,6	—	—
Собака	49	6,9	7,3	71	167
Кролик	37	5,4	7,4	69	162
Крыса	46	8,7	6,8	54	144

Подробные сводки [44, 46] содержат данные об эритроцитах других животных, в том числе многих видов диких. Определенного соответствия между количеством эритроцитов и местом животных в эволюционной классификации нет, однако если расположить животных в 2 ряда: наземные и водные, то можно увидеть тенденцию к увеличению числа эритроцитов при переходе от низших форм к высшим и от менее подвижных животных к более активным. Общая поверхность всех эритроцитов в единице объема крови увеличивается у высокоорганизованных животных [44].

4.2.2. Лейкоциты и кровяные пластинки

Лейкоциты (в норме 1,2% объема крови) можно разделить на 2 группы соответственно их размерам: диаметром 16÷22 мкм — моноциты, 10÷12 мкм — лимфоциты и гранулоциты. Третью малообъемную группу форменных элементов с размером в 2÷3 мкм составляют тромбоциты (в норме 0,3% объема крови) [598]. Из-за малочисленности лейкоциты (4—8 тыс. в 1 мм^3 у человека) и тромбоциты (250—500 тыс. в 1 мм^3) пренебрежимо слабо влияют на реологические свойства крови, исследуемые *in vitro*. Об их собственных механических свойствах имеются лишь отрывочные, преимущественно косвенные данные [142, 410, 475, 568]; см. также разделы 19.2, 19.3. Выполнение лейкоцитами роли в явлениях иммунитета в большой мере основано на их способности к самостоятельному движению со скоростью $(0,6 \div 7) \cdot 10^{-7} \text{ м/с}$.

* * *

Отношение биореологии к биомеханике почти полностью копирует — применительно к биологическим объектам — взаимоотношение реологии и механики. Специфические особенности биореологии [38] связаны прежде всего с иерархическим строением биологических жидкостей и твердых тел. Методы реологии применимы для исследований на разных ступенях иерархии: мембрана эритроцита и раствор оксигемоглобина, плазма крови, кровь в целом, ткань с большим числом микрососудов могут рассматриваться как сплошные среды, но при различных масштабах усреднения.

В отличие от большинства материалов, используемых в технике, для материалов биологической природы нельзя ограничиваться анализом только чисто механических свойств, ибо при этом теряется специфика живого. Одновременно и взаимосвязанно приходится изучать как собственно реологические свойства, так и свойства переноса (теплопроводность, диффузию) с учетом химических процессов, в том числе обмена веществ, раздражимости, подвижности и сократимости тканей и их компонент. Эти процессы можно представить как регуляторы реологических свойств, а потому важнейшие параметры биохимических явлений должны входить в реологические определяющие соотношения.

В разделе 4 на ряде примеров было показано, что достигнут существенный прогресс в понимании взаимосвязей сложных механических свойств крови и ее компонент с физиологическими и биохимическими процессами. Тем не менее объем недостающих сведений велик и остается свобода для весьма неопределенных интерпретаций. Четкое представление об «уровне незнания» позволяет, обращаясь к современным методам механики сплошной среды, планировать и обрабатывать эксперименты таким образом, который едва ли возможен при традиционном подходе физиологов и механиков.

Вместе с тем и традиционный биологический подход не только не теряет своего значения, но и существенно модифицирует реологические исследования, сравнительно с их обычной техникой. Ведь при изучении реологических свойств биологических материалов приходится принимать во внимание индивидуальные и межвидовые различия в этих свойствах и в связи с этим анализировать как средние реологические характеристики, так и отклонения от них, а также эволюцию этих и других показателей в связи с возрастом, особенностями физиологического состояния, патологией и т. д.

Укажем источники, полезные для более глубокого изучения затронутых в разделах 1—3 проблем: общие принципы механики сплошной среды и соответствующий математический аппарат изложены в курсе [100], см. также обзор в [413]; механике многофазных жидкостей и твердых тел посвящена книга [75]; вопросы реологии разбираются в монографиях [5, 11].

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ С КРОВЬЮ

Механические свойства крови в целом характеризуются прежде всего плотностью и вязкостью. Плотность цельной крови немного больше плотности воды [у человека, кроликов, кошек $(1,052 \div 1,064) \cdot 10^3 \text{ кг/м}^3$] и варьирует главным образом в зависимости от концентрации эритроцитов. В ходе физиологических реакций системы кровообращения, не связанных с кровопотерей, плотность крови изменяется не сильнее, чем на несколько десятых долей процента [383]. Кровь, таким образом, практически несжимаемая жидкость; реальные изменения плотности следует учитывать только при изучении частных проблем — оседания форменных элементов, распространения звуковых волн (см. разделы 13, 14), тепловой конвекции и т. п. Вязким свойствам крови посвящено множество исследований; их анализу целесообразно предпослать некоторые методические замечания.

Кровь, помещенная в стеклянную посуду, свертывается через 3—6 мин (см. раздел 17). При силиконизации стекла можно задержать свертывание еще на 2—3 мин. Измерения реологических свойств крови приходится вести либо очень быстро, извлекая кровь вблизи помещения, где установлен прибор, либо с применением антикоагулянтов. Вещества, добавляемые к крови для предотвращения свертывания (антикоагулянты): гепарин, ЭДТА (двунариевая или двукальевая соль этилендиаминтетраацетата), оксалат натрия, цитрат натрия, АСД (цитрат натрия с глюкозой), введенные в разумной дозе, практически не влияют на вязкость крови*, что следует из совпадения результатов прямых измерений вязкости стабилизированной и нестабилизированной крови [432, 438, 439] и из того, что после обработки крови любым из антикоагулянтов вязкость оказывается практически одинаковой [489, 598].

Для практических измерений реологических свойств крови необходимо использовать приборы с камерой, линейные размеры которой не менее 1 мм, чтобы в камере размещалось не менее чем по 100 клеток в ряд. Можно считать, что требования не ограничивать стенками взаимодействия между эритроцитами в этом случае выполняются. Поддержание равномер-

* Гепарин противостоит активации тромбиногена, а остальные антикоагулянты связывают ионы кальция.

ности распределения эритроцитов по всему объему измерительной камеры, — задача не простая, если предполагаются длительные измерения в условиях медленного течения (вплоть до остановки). Медленные движения и остановки нежелательны, так как создают возможность оседания форменных элементов под влиянием силы тяжести, что разделяет цельную кровь на фракции (суспензионная нестабильность).

Закономерности течения концентрированных суспензий, рассматриваемые в главе III, предусматривают и другие механизмы, нарушающие равномерность распределения эритроцитов в потоке крови. Реологические измерения не всегда удается проводить в условиях, устраняющих эти неравномерности, которые необходимо учитывать при интерпретации данных опыта.

Обеспечение точности первичных гидродинамических измерений и главное корректности последующего расчета реологических параметров требует использования в опытах прецизионных приборов и создания течений с известной, не меняющейся от опыта к опыту, геометрией при неизменном в ходе опыта (или по крайней мере, контролируемом) составе крови. Выполнить эти требования применительно к естественному потоку натуральной крови по неповрежденным кровеносным сосудам, т. е. экспериментировать *in vivo*, практически почти невозможно, из-за чего основные реологические эксперименты приходится проводить, помещая образцы крови известного или заданного состава в искусственные системы — камеры, трубки, кюветы, т. е. экспериментировать *in vitro*. Однако трудно утверждать, что изъятие крови из организма, помещение ее в посуду, контакт крови с воздухом, центрифугирование и стандартизация состава, добавление различных веществ и другие подобные воздействия не сопровождаются повреждением компонент крови и изменением ее общих свойств. Поэтому первостепенную важность приобретает сопоставление данных, получаемых неинвазивными методами, т. е. в условиях организма, хотя они нередко не дают количественных результатов, с материалами точного измерения в стендовых условиях, когда исключить повреждение крови трудно. Такому сопоставлению посвящен раздел 16.

В дополнение к общим положениям раздела 3.1 ниже излагаются сведения о принципах устройства и особенностях вискозиметров, наиболее часто применяемых для реологических исследований крови.

5. ВИСКОЗИМЕТРЫ ДЛЯ КРОВИ

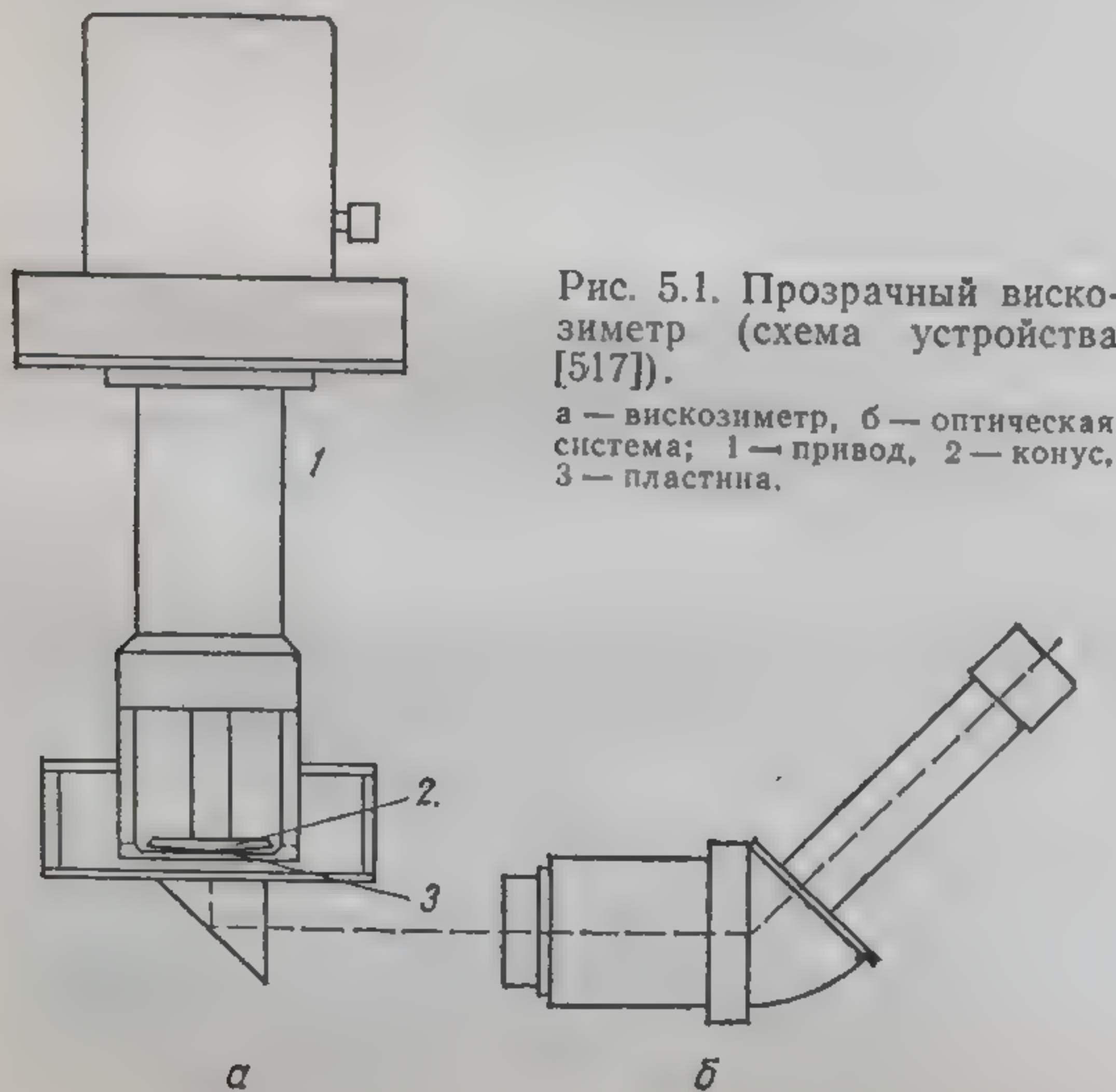
Вискозиметр для крови должен измерять напряжения сдвига в широком диапазоне скоростей сдвига. Для крови этот диапазон должен начинаться с малых (не выше 10^{-3} с^{-1}) строго

поддерживаемых величин и заканчиваться в области 10^3 с^{-1} , в соответствии с чем напряжения сдвига требуется измерять, начиная с $\sim 5 \cdot 10^{-4} \text{ Н/м}^2$, кроме того, измерения проводить желательно на как можно меньшем количестве крови.

Необходимо в ходе измерения поддерживать нормальную температуру крови, а исследование должно занять как можно меньше время, чтобы изменения свойств крови были минимальны. Перечисленным здесь неисчерпывающим требованиям наилучшим образом соответствуют ротационные вискозиметры. Капиллярные вискозиметры по геометрии потока ближе к реальности, но для них труднее выполнить перечисленные требования.

5.1. Ротационные вискозиметры

Наиболее распространенные прецизионные промышленные вискозиметры, обычно имеющие рабочую часть конус-плоскость: прибор фирмы Brookfield (США), дающий в модификации «LVT» возможность работать при $\dot{\gamma} = 5 \div 212 \text{ с}^{-1}$ [597], а также — «реогониометр» Вайссенберга с более широким диапазоном скоростей сдвига (до 1500 с^{-1}). Оба прибора — дорогостоящие исследовательские комплексы с большими набора-



ми сменных рабочих элементов, причем не только различных конусов и пластин, но и коаксиальных цилиндров. Реогониометр позволяет исследовать как стационарные течения, так и колебательные режимы.

При использовании для крови Brookfield-вискозиметра авторы [434] зарегистрировали неньютоновское поведение плазмы из-за образования пленки липидов на ее контакте с воздухом. В дальнейшем этот артефакт был устранен с помощью наслаивания парафинового масла — ньютоновской жидкости с вязкостью порядка $(3 \div 4) \cdot 10^{-3} \text{ Па} \cdot \text{с}$ [522]. Устранить контакт с воздухом пытались также изменением геометрии вискозиметра: изготовлением прибора в виде двух конусов, соединенных своими основаниями [250]. Эффективным оказалось также охранное кольцо (*guard ring*), приводящее к тому, что пленка на границе крови с воздухом не участвует в передаче усилия на измеряющий элемент. В реогониометре Вайссенберга вращается плоскость; в этих условиях охранное кольцо резко уменьшает влияние поверхностной пленки. Если, как в Brookfield-вискозиметре, вращение задают тем же внутренним элементом (цилиндром или конусом), на котором измеряют крутящий момент, то использование охранного кольца невозможно [431] и измерение при малых (менее $0,1 \text{ с}^{-1}$) скоростях сдвига может дать большую ошибку. Зато такая конструкция облегчает термостатирование и упрощает снабжение прибора дополнительными узлами, измеряющими, например, оптические свойства крови.

Когда возникла задача исследовать при вискозиметрии агрегацию эритроцитов в зависимости от скорости сдвига, конус, плоскость и термостатирующий жакет прибора сделали из плексигласа (рис. 5.1) и соединили с микроскопом. Система позволяет вести наблюдения зоны вискозиметрической щели вблизи ее центра и делать микрофотоснимки [517, 518, 523]. Сходная конструкция создана также на базе реогониометра Вайссенберга [233].

При работе с прибором конус-плоскость, в котором вискозиметрическая щель горизонтальна, большие затруднения вызывает оседание эритроцитов: по ходу измерения в зоне под поверхностью конуса становится все меньше эритроцитов, а над плоскостью — все больше. Существенное улучшение ситуации достигается в коаксиально-цилиндровых приборах, в которых щель вертикальна. Если над измерительным цилиндром имеется достаточный слой эритроцитов, то при не слишком длительных измерениях их концентрация в вискозиметрической щели меняется слабо.

Таким прибором является коаксиально-цилиндровый «GDM»-вискозиметр [227, 438, 439]: измерительный неподвижный цилиндр в виде пластмассовой «чашки» подвешен на воздушном подшипнике, а крутящий момент, передаваемый на чашку, измеряется с разрешением порядка $1 \cdot 10^{-11} \text{ Н} \cdot \text{м}$ или

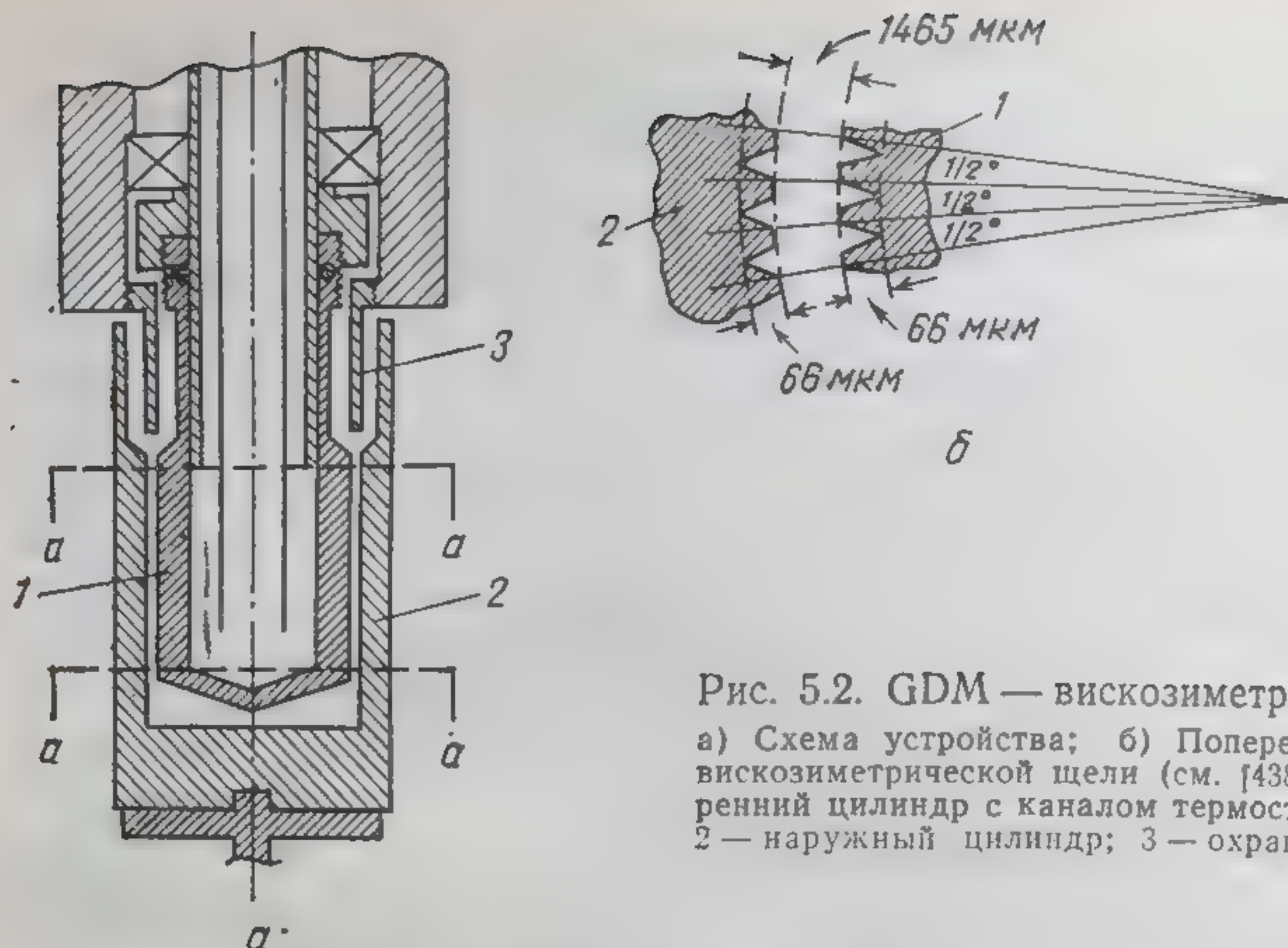


Рис. 5.2. GDM — вискозиметр:

а) Схема устройства; б) Поперечный разрез вискозиметрической щели (см. [438]) 1 — внутренний цилиндр с каналом термостабилизации; 2 — наружный цилиндр; 3 — охранное кольцо.

0,1%. Внутренний (вращающийся) цилиндр, изготовленный из силиконизированного полированного серебра, снабжен системой термостабилизации и имеет охранное кольцо. Вращающийся цилиндр может задавать скорости в диапазоне $0,01 \div 100$ об/мин, что соответствует скоростям сдвига $\dot{\gamma} = 0,01 \div 100$ с⁻¹ (рис. 5.2). На GDM-вискозиметре пытались снизить влияние пристенного слоя, уменьшив гладкость стенок цилиндров (рис. 5.2б). Однако существенного эффекта при измерениях в стационарном режиме это не дало. При обработке опытных данных необходимо учитывать влияние краев конуса и цилиндров, характер течения в угловых зонах щели, возможность потери устойчивости течения (особенно при вращающемся внутреннем цилиндре) и др. [210, 431].

Требования, предъявляемые к вискозиметрам для крови, снижаются при проектировании чисто диагностических, контрольных и т. п. приборов, где столь высокая точность абсолютных измерений не нужна. Приборы такого типа обычно портативны и просты в эксплуатации; две удачные конструкции описаны в работах [67, 114].

5.2. Капиллярный вискозиметр

Принципиальная простота устройства и сходство течения в капиллярном вискозиметре с реальным потоком крови по сосудам сочетаются с трудными для реализации требованиями к узлам прибора, задающим течение и измеряющим разность давлений на концах трубки. При внутреннем диаметре трубки порядка 1 мм для построения всей кривой $\tau(\dot{\gamma})$ в ней необхо-

димо иметь стационарный расход крови в диапазоне от величины $\leq 1 \cdot 10^{-5}$ см³/с до величины на 4 порядка большей и надежно измерять разность давлений ≤ 1 Па.

Все же на капиллярном приборе можно провести удовлетворительные измерения абсолютной вязкости крови. Известен вариант вискозиметра [425] в виде трубчатой рамы, один из сегментов которой — вискозиметрический капилляр полезной длиной 25 и диаметром 0,0246 см. К концам капилляра подсоединялся дифференциальный манометр чувствительностью ~ 10 Па. Поршень, введенный в другой сегмент рамы, задавал поток.

Описаны приборы, в которых вискозиметрический капилляр (иногда весьма длинный, например, спиральный, до $4 \div 8$ м) подключается непосредственно к кровеносному сосуду организма и вискозиметр работает «на слив» [159, 432]. Применением автоматик можно уменьшить длительность измерения и даже работать без антикоагулянтов в диапазоне скоростей сдвига от 10^{-3} до 10^3 с⁻¹ при осуществлении цикла измерений за 15 с и общем расходе не более 5 см³ [397]. Один конец капилляра из нержавеющей стали вводят в сосуд, а другой соединяют со шприцом, поршень которого приводят в движение с переменной скоростью электрическим сигналом от программного устройства. Этот же сигнал (пропорциональный скорости кровотока), как и второй сигнал (пропорциональный разности давлений, измеряемой с точностью до 1,3 Па, т. е. 0,01 мм рт. ст.) подается на двухкоординатный самописец. Аналоговое дифференцирование результирующей кривой дает значения кажущейся вязкости крови как функции скорости сдвига. Такого же типа устройство использовали для измерений в диапазоне весьма малых скоростей сдвига [463].

На капиллярных вискозиметрах были получены некоторые уникальные результаты. С помощью прибора, выполненного в виде трубчатой рамы [425], было показано, что вязкость не зависит от абсолютной величины гидростатического давления в пределах $(1 \div 50) \cdot 10^5$ Па. В трубке, изготовленной из электроотрицательно заряженной пластмассы, вязкость крови на 18% ниже, чем в положительно заряженной или электронейтральной [210]. Зарегистрировано снижающее вязкость влияние покрытия внутренней поверхности вискозиметрической трубки слоем фибрина [223], что, вероятно, связано с зарядом стенки.

В упрощенных капиллярных приборах вместо абсолютной часто измеряют так называемую относительную вязкость крови. Для этого в одних и тех же условиях измеряют (например, с помощью вискозиметра Гесса, распространенного в клинических лабораториях) время истечения крови и воды из градуированных стеклянных капилляров при высокой скорости. Отношение скоростей принимается равным отношению вязкостей, причем вязкость воды принимается за 1. Должными величинами относительной вязкости крови считают

4,3÷5,3 для мужчин и 3,9÷4,9 для женщин. Относительная вязкость сыворотки крови составляет 1,4÷1,7, плазмы — 1,5÷1,8 [101].

5.3. Другие вискозиметры

Предлагались вискозиметры, работающие на принципе измерения сопротивления, испытываемого стандартным телом при его движении в крови: падающий шарик, рабочая часть вибратора и др. Но в этих случаях трудно предложить для жидкости, реологические свойства которой неизвестны, обработочную формулу перехода от параметров конкретного измерения к искомому реологическому соотношению хотя бы в виде $\tau(\dot{\gamma})$. Соответственно одному из таких предложений [184] стеклянное волокно диаметром 10 мкм и длиной 2 см постоянной силой смещается в сосуде через слой крови; время и величина смещения регистрируются одновременно, скорость смещения при этом пропорциональна вязкости.

В другом устройстве предложено измерять затухание в крови колебаний малого резонансного механического элемента [164]. Число колебаний, за которое амплитуда снизится в e раз, пропорционально вязкости крови. Устройство калибруется по стандартным жидкостям, но скорость сдвига можно оценить как $\dot{\gamma} = u_{\max}/\delta$, где δ — толщина жидкого слоя. В предложенной конфигурации $\dot{\gamma} > 1000 \text{ с}^{-1}$. В качестве вискозиметра капиллярного типа может быть также использована система параллельных капилляров [76] или фильтр с известными характеристиками [561].

6. ВИСКОЗИМЕТРИЯ КРОВИ

Первые исследования крови с помощью современных ротационных вискозиметров [597] показали, что вязкость цельной крови человека зависит от скорости сдвига в диапазоне $0,1 \div 120 \text{ с}^{-1}$, тогда как плазма и сыворотка имеют в стационарных условиях постоянную вязкость при всех изученных скоростях сдвига (см. стр. 70, 78). Это подтверждает данные, полученные ранее в опытах с капиллярным вискозиметром, регистрирующим нелинейность кривых расход-давление. Представлялось вероятным, что эта нелинейность может иметь непосредственное отношение к белкам плазмы и к известному в физиологии и патологии феномену агрегации эритроцитов. Последующая разработка доказала справедливость высказанных предположений и выявила ряд важных зависимостей реологических свойств крови от ее состава, температуры и других факторов.

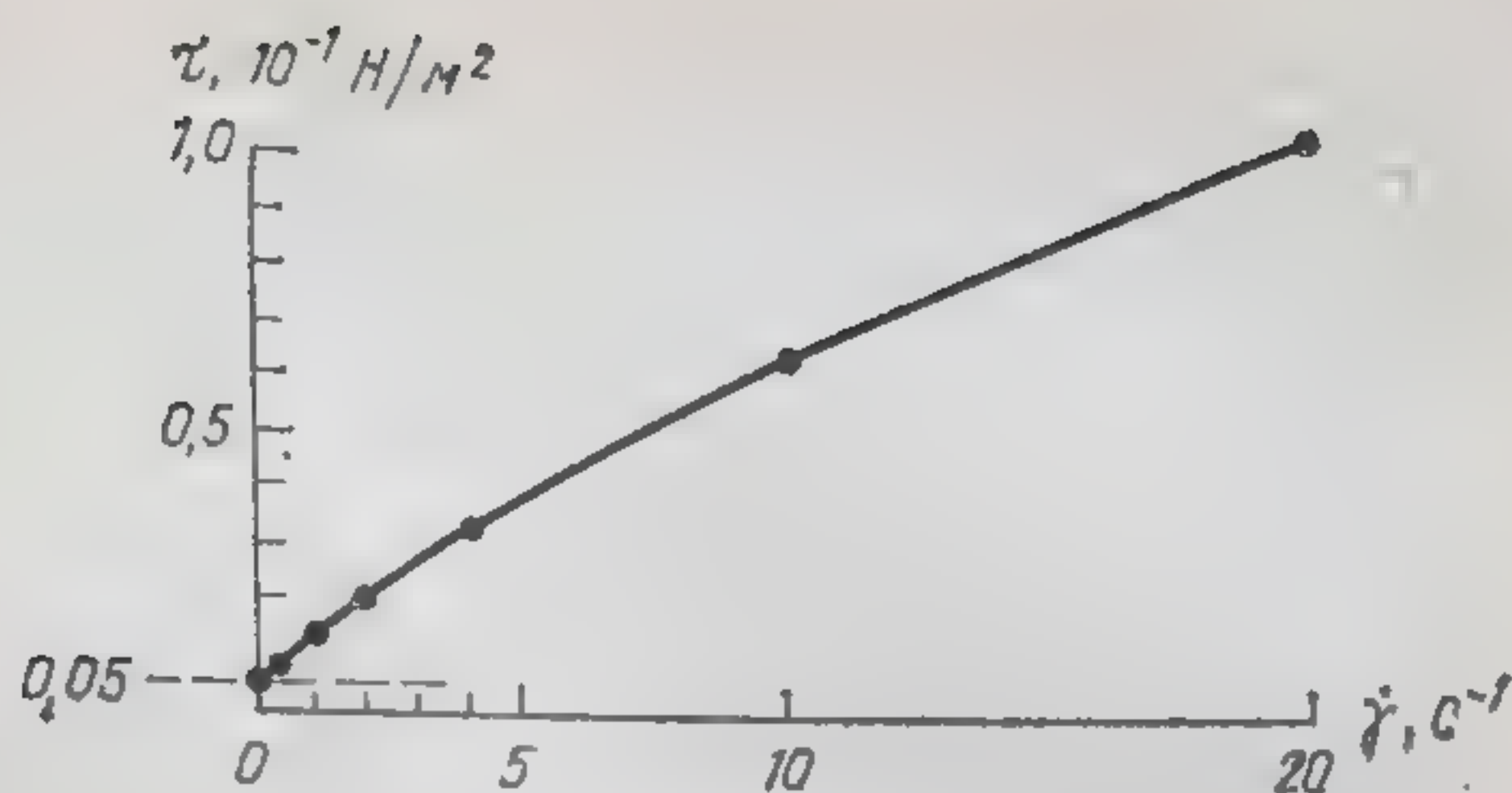


Рис. 6.1. Зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига [227].

6.1. Кажущаяся вязкость (установившиеся значения)

6.1.1. Зависимость от скорости сдвига

На рис. 6.1 представлен типичный график, полученный при исследовании стабилизированной крови практически здорового донора в ротационном коаксиально-цилиндровом вискозиметре GDM [438]. График начинается не в начале координат, а при некотором положительном предельном напряжении сдвига τ_0 (см. раздел 2.1.2), в начальной части график криволинеен, затем он переходит в прямую. Расчет коэффициента вязкости по графику $\eta = \tau / \dot{\gamma}$ показывает, что при самой малой скорости сдвига, которая была исследована, т. е. при $\dot{\gamma} = 0,01 \text{ с}^{-1}$, вязкость крови составляет $0,8 \text{ Па} \cdot \text{с}$ — в 130 лишним раз больше, чем при скорости сдвига 100 с^{-1} . При $\dot{\gamma} > 100 \text{ с}^{-1}$ изменения вязкости не столь резки, а после достижения скорости сдвига порядка 200 с^{-1} вязкость практически постоянна (см. рис. 6.2), асимптотически приближаясь к значению, равному в обычных условиях около $(4 \div 5) \cdot 10^{-3} \text{ Па} \cdot \text{с}$ (см. обзор [492]). Величину вязкости, измеренную при высокой скорости сдвига (более $120\text{--}200 \text{ с}^{-1}$), часто называют асимптотической вязкостью.

В диапазоне $0,01 \text{ с}^{-1} < \dot{\gamma} < 1 \text{ с}^{-1}$ характеризующая вязкость зависимость $\tau(\dot{\gamma})$ удовлетворительно аппроксимируется [435, 438] уравнением Кессона*

$$\tau^{1/2} = \tau_0^{1/2} + k \dot{\gamma}^{1/2}$$

* Это уравнение было предложено для краски, являющейся суспензией агрегирующихся частиц в ньютоновской среде. При увеличении $\dot{\gamma}$ и усилении сдвига агрегаты постепенно разрушаются.

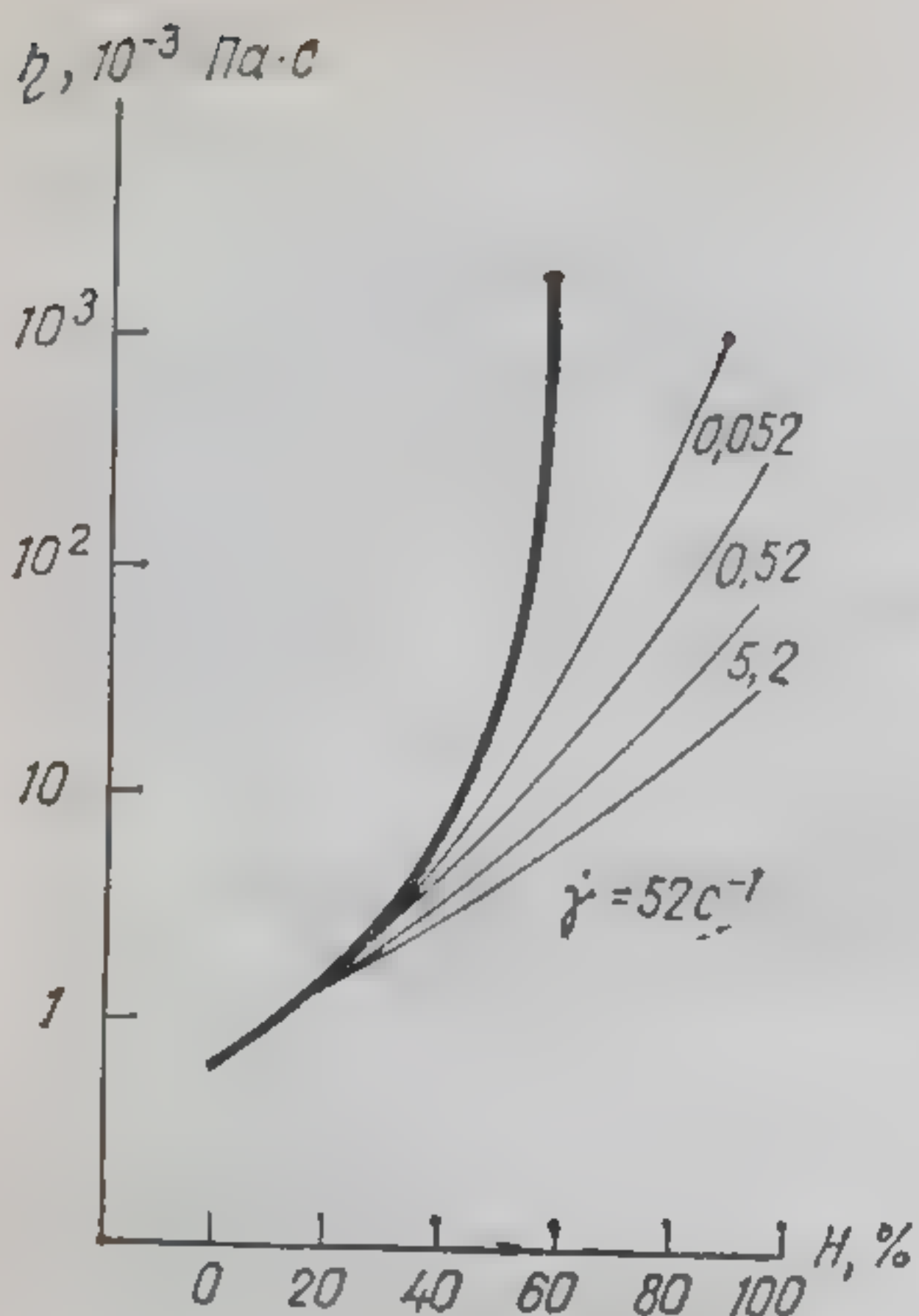


Рис. 6.2. Зависимость вязкости крови собаки от показателя гематокрита. Тонкие линии — нормальные эритроциты, толстая — жесткие [221].

(см. раздел 2.1.2), которое в координатах $\tau^{1/2}$, $\dot{\gamma}^{1/2}$ изображается прямой линией. Это и было обнаружено при обработке результатов опытов при температуре 21°, 27°, 37°C при показателе гематокрита 20 и 30% и в диапазоне $0 < \dot{\gamma} < 20 \text{ с}^{-1}$. При концентрации эритроцитов выше 35% график

$\tau^{1/2} = f(\dot{\gamma}^{1/2})$ отклоняется от прямой, свидетельствуя, что

уравнение Кессона применительно к крови требует поправок. Совпадение данных по крови с моделью Кессона подсказывало, что причиной неньютоновского поведения крови может быть процесс обратимого структурирования.

Агрегационный механизм обратимого структурирования крови был доказан сопоставлением данных вискозиметрии в диапазоне $\dot{\gamma} = 5 \div 230 \text{ с}^{-1}$ с микрофотографиями крови, протекающей по тонкостенной стеклянной трубке [596], и опытами в прозрачном Brookfield-вискозиметре конус-плоскость [517].

Приведенное выше уравнение Кессона является удовлетворительной аппроксимацией вискозиметрических данных при стационарном течении в довольно широком диапазоне скоростей сдвига; возможны и другие аппроксимационные формулы [76], однако любые соотношения типа $\tau(\dot{\gamma})$ не исчерпывают особенностей реологических свойств крови (см. разделы 6.3, 7.9).

6.1.2. Зависимость от концентрации эритроцитов

Главнейшим фактором, определяющим вязкость крови, является объемная концентрация эритроцитов, которая измеряется по показателю гематокрита H . Типичная нелинейная зависимость $\eta(H)$ представлена на рис. 6.2; при снижении температуры нелинейность усиливается [489].

Теоретический вывод зависимости вязкости суспензии от концентрации частиц удовлетворительно реализован лишь для низких концентраций, когда нет гидродинамического вза-

взаимодействия между частицами суспензии [192, 362]. Для крови линейный диапазон зависимости кажущейся вязкости от показателя гематокрита ограничен низким H [338].

Если взвесь содержит не более 5% эритроцитов ($H=0,05$), то она проявляет свойства ньютоновской жидкости, к которой приложимо уравнение Эйнштейна для суспензии твердых частиц:

$$\eta = \eta_0 (1 + \alpha H), \quad (6.1)$$

где α — форм-фактор: для сфер $\alpha=2,5$. При повышении концентрации эритроцитов начинается их взаимодействие и поэтому уравнение (6.1) становится несправедливо. Предложено множество обобщений уравнения Эйнштейна, в основном эмпирических [210, 228]. Например,

$$\eta/\eta_0 = (1 - H^{1/3})^{-1}, \quad \eta/\eta_0 = (1 - H)^{-2,5},$$

$$\eta/\eta_0 = (1 + H)/(1 - bH)$$

При концентрациях эритроцитов, превышающих 10%, зависимость кажущейся вязкости от показателя гематокрита для взвеси эритроцитов человека с добавлением ACD при температуре 25°C может удовлетворительно аппроксимироваться экспоненциальной формулой [338]:

$$\eta = \eta_0 e^{\alpha H} \quad (\alpha \approx 2,5). \quad (6.2)$$

Аналогичная формула предложена для крови пресмыкающихся [544].

Примером объединения в одном эмпирическом уравнении зависимости вязкости крови от показателя гематокрита и от скорости сдвига служит формула типа (6.2), где $\alpha=3-0,761 \dot{\gamma}$ для $\dot{\gamma}=0,1 \div 40 \text{ с}^{-1}$ [593].

Известны также попытки описать зависимость вязкости от показателя гематокрита и внутренней вязкости содержимого эритроцита при помощи формул, выведенных для сильно разбавленных эмульсий (см. [250]):

$$\eta = \eta_0 (1 - HT)^{-2,5}; \quad T = \frac{p + 0,4}{p + 1}, \quad p = \frac{\eta_i}{\eta_0}. \quad (6.3)$$

Здесь η_i — внутренняя вязкость эритроцитов. Если измерения H , η , η_0 , то по (6.3) можно найти η_i . Рассчитанная так внутренняя вязкость эритроцитов составила $(1 \div 6) \cdot 10^{-3} \text{ Па} \cdot \text{с}$ (см. стр. 54). Сравнение данных вискозиметрии нормальных эритроцитов в плазме и их «теней» с одинаковым показателем

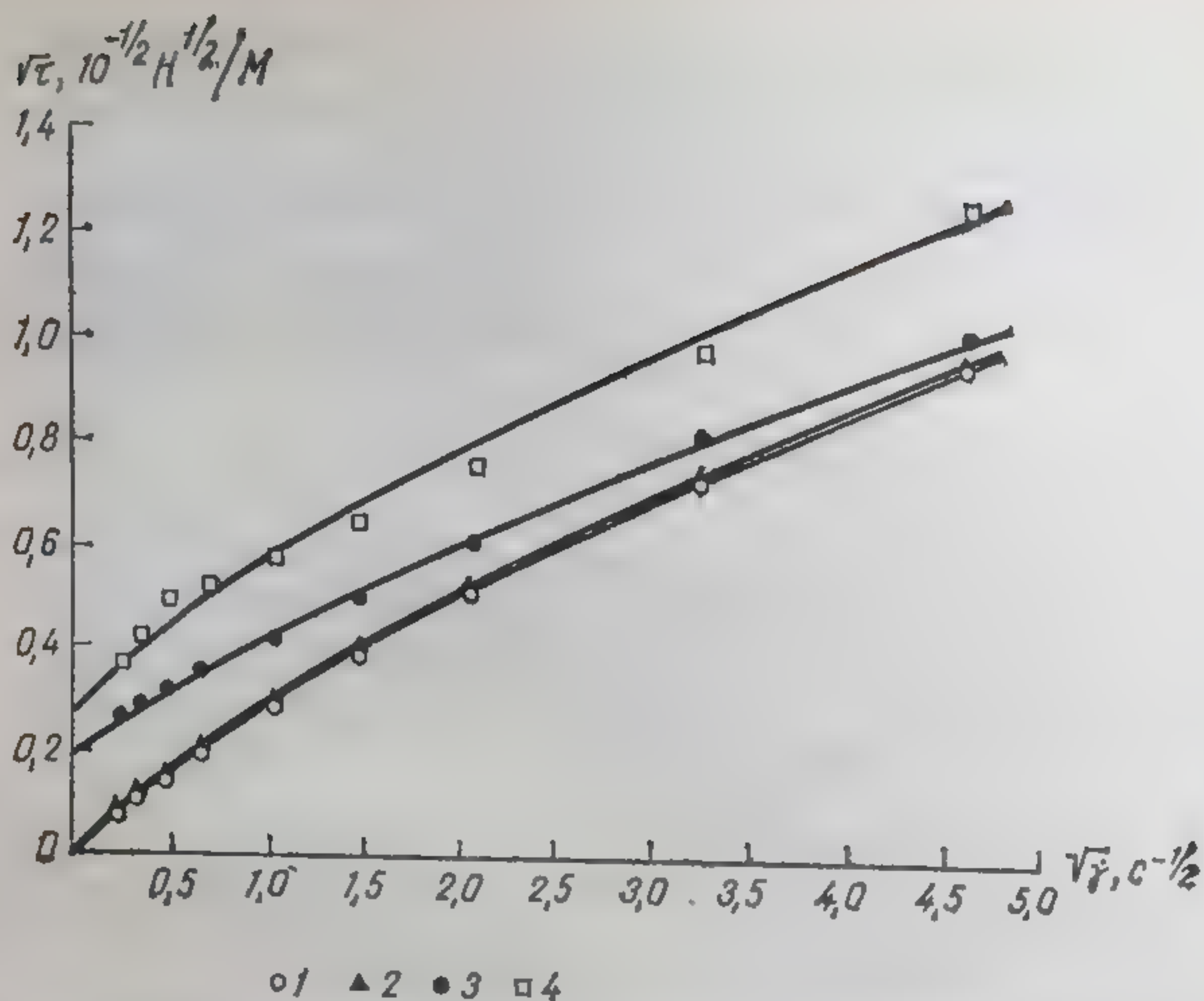


Рис. 6.3. Кессоновские графики в зависимости от содержания в крови фибриногена [492].

1 — эритроциты в солевом изотоническом растворе; 2 — $C_f = 0,09$; 3 — $C_f = 0,46$; 4 — $C_f = 0,92\%$.

гематокрита ($0,35 \div 0,75$) показало, что при скорости сдвига $< 100 \text{ с}^{-1}$ вязкости обеих суспензий не отличаются. Лишь в диапазоне более высоких скоростей вязкость плазмы с тенями эритроцитов меньше, чем вязкость плазмы с нормальными эритроцитами [213]. Формула (6.3), как и ее модификация (см. [251]), состоящая в замене H на произведение Sk , где S — истинная объемная концентрация эритроцитов, k — некий поправочный множитель, соответствует капельной модели сферического эритроцита.

6.1.3. Зависимость от концентраций белков в плазме

Вязкость плазмы возрастает при повышении концентрации белка: $\eta_0 = \eta_{00} (1 - k_p C_p)^{-1}$, где C_p — массовая концентрация белка в %, а k_p — константа, зависящая от формы молекулы и молекулярной массы белка. При патологии, сопровождающейся повышением содержания глобулинов, их концентрация в плазме может возрасти от 1 до 4%. Это сопровождается удвоением вязкости плазмы [210]. Изменение содержания альбуминов менее эффективно, а сильнее всего влияет фибриноген: вязкость плазмы на 20% выше вязкости сыворотки (рис. 6.3).

На ротационном вискозиметре при $\dot{\gamma} = 0,01 - 52 \text{ с}^{-1}$ и 37°C

было выявлено [593], что добавление альбумина несущественно меняет и без того очень слабую зависимость $\eta(\dot{\gamma})$ для суспензии эритроцитов в солевом растворе, тогда как добавление фибриногена массовой концентрации 0,2÷0,4% делает вязкость резко и характерно зависящей от скорости сдвига. Результаты хорошо аппроксимируются уравнением

$$\eta = \eta_{\max} - ae^{-b\dot{\gamma}}, \text{ где } b = 3,5 \text{ при всех значениях } \dot{\gamma}, \text{ а вели-$$

чины a , η_{\max} растут при снижении $\dot{\gamma}$. Однако абсолютное влияние фибриногена на вязкость крови значительно слабее, чем влияние эритроцитов: увеличение содержания фибриногена от нормального уровня 0,2÷0,3% до 1,2% соответствует увеличению показателя гематокрита всего на 7% [539].

6.1.4. Зависимость от деформируемости эритроцитов

Измерения в ротационном вискозиметре при 37°C и $\dot{\gamma} = 0,052 \div 52 \text{ с}^{-1}$ [221] показали, что затверждение клеток инкубацией их в глютаральдегиде существенно увеличивает вязкость при высокой скорости сдвига, не изменяет ее при малой скорости и практически полностью исключает зависимость вязкости от скорости сдвига, так что графики $\eta(H)$ при указанных скоростях сдвига, приведенные на рис. 6.2, совпадают. Из этих наблюдений следовало, что снижение вязкости крови при средних и больших скоростях сдвига может объясняться не только дезагрегацией, но и деформацией эритроцитов*, которая собственно и поддерживает течение даже 100% массы эритроцитов. Известны данные об исчезновении зависимости вязкости от скорости сдвига, когда деформируемость эритроцитов изменялась при помощи осмотических влияний. Помещенные в гипертоническую среду (600 мосм/л) эритроциты в плазме обнаруживают повышенную вязкость при $\dot{\gamma} = 20 \div 230 \text{ с}^{-1}$ и пониженную при $\dot{\gamma} = 0,1 \div 2 \text{ с}^{-1}$, а гипотоническая среда повышает вязкость для всех $\dot{\gamma}$ [112, 487].

Эхиноцитогенное воздействие повышением рН [487] увеличивает вязкость, хотя и относительно слабо (см. также [430]), а добавление к крови сурфактанта (олеат натрия) вначале снижает, а затем повышает вязкость; первый эффект считают обусловленным ослаблением агрегации эритроцитов, а последующий — увеличением их жесткости [270].

Химические влияния, применяемые для изменения «сдвиговой» деформируемости эритроцитов, как правило, одновре-

* Возможно, что в уравнениях для вязкости, приведенных в разделе 6.1.2, влияние жесткости эритроцитов скрыто учитывается в коэффициентах [210].

менно изменяют их форму. Относительно зависимости вязкости от формы и размеров эритроцитов имеются лишь ориентировочные данные для нормальных клеток разных размеров у различных животных. Сопоставление крови слона, человека, собаки и козы показало зависимость результатов вискозиметрии от размеров эритроцитов только при наличии фибриногена. В дефибринированной крови, где исключается агрегация, четких различий не было [328].

Это соответствует теоретическим представлениям [93, 96], согласно которым вязкость суспензии неагрегирующих частиц слабо зависит — при одинаковом объемном содержании — от их формы, фракционного состава и скоростей сдвига.

6.1.5. Зависимость от температуры

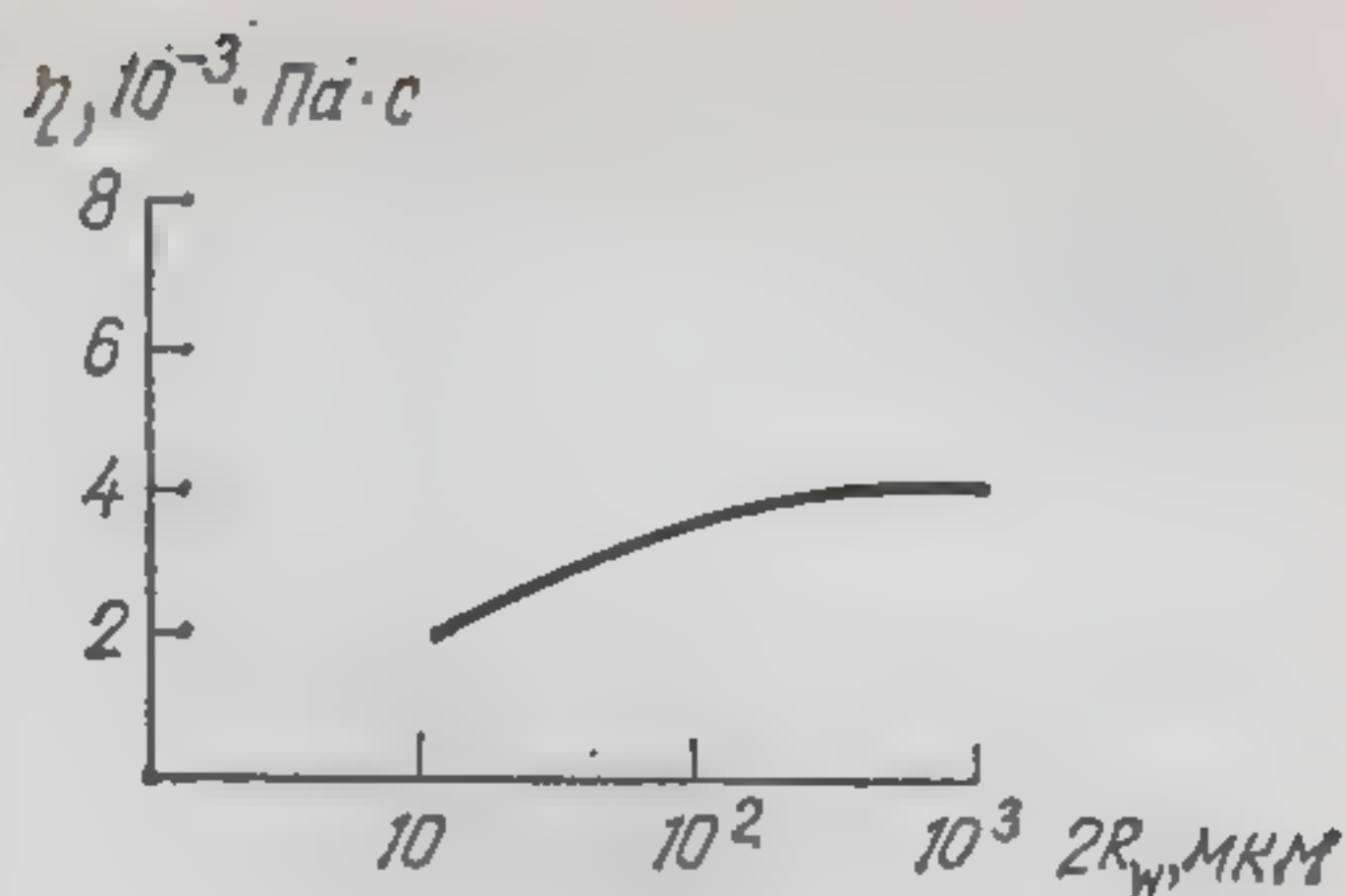
Увеличение вязкости жидкости при понижении температуры обусловлено молекулярно-кинетическими процессами и, естественно, присуще крови. Охлаждение крови с 37° до 10°C ведет к увеличению кажущейся асимптотической вязкости примерно в 2 раза [29, 489]. Эта зависимость нелинейна и выражается уравнением типа Аррениуса $\eta = ae^{E/RT}$, где a — коэффициент пропорциональности, R — газовая постоянная, T — абсолютная температура, E — энергия активации. По результатам исследований крови человека в капиллярном вискозиметре $E = 5,15 \cdot 10^3$ Дж/кг при $H = 44\%$ [207]. Линейность зависимости $\ln(\eta/\eta_0)$ от T^{-1} подтверждена и измерениями в ротационном коаксиально-цилиндровом вискозиметре [227, 438]. Относительная вязкость крови не зависит от температуры при скоростях сдвига $\dot{\gamma} = 1 \div 100 \text{ с}^{-1}$. Вероятно, энергия активации одинакова для крови и воды, а температурная зависимость вязкости крови обусловлена свойствами плазмы, но не связями между эритроцитами. Лишь при весьма низких скоростях сдвига ($0,1 \div 0,5 \text{ с}^{-1}$), когда неньютоновские свойства крови резко усиливаются, относительная вязкость крови немного повышается при понижении температуры [155].

6.1.6. Масштабные эффекты

Представленные в 6.1.1 — 6.1.5 данные о вязкости, определенной в ротационных приборах, подтверждаются измерениями в капиллярных вискозиметрах при обработке результатов по методу, описанному в разделе 3.1.3. Определение кажущейся вязкости η_a для пуазейлевского течения по формуле (3.5) свидетельствует, что η_a ведет себя аналогично η и имеет тот же порядок величины, пока радиус трубки > 1 мм.

С уменьшением радиуса трубки (особенно в диапазоне $200 \div 5$ мкм) асимптотическая (при больших $\dot{\gamma}$) кажущаяся

Рис. 6.4. Зависимость вязкости от радиуса по [213].



вязкость убывает (рис. 6.4), как и коэффициент вязкости, подсчитанный по методике раздела 3.1.3. Этот эффект применительно к крови носит название эффекта Фареуса — Линдквиста. В трубках с $\varnothing < 50$ мкм этот эффект проявляется настолько сильно, что может маскировать связь вязкости со скоростями сдвига, показателем гематокрита и деформируемостью эритроцитов [185]; эффект наблюдается на взвеси эритроцитов в солевом растворе, причем усиливается с ростом концентрации эритроцитов [338]. Эффект сохраняется в суспензии теней эритроцитов и при работе с капиллярными вискозиметрами в виде плоской щели.

Имеются единичные данные о том, что при малых скоростях сдвига имеет место обратный эффект, т. е. кажущаяся вязкость растет с уменьшением радиуса трубки [338]. Обратный эффект наблюдают и при просвете трубки или щели, меньшем равновесного размера эритроцита [251], однако в этом случае он характеризует только способность эритроцита к деформации.

Масштабный эффект, т. е. зависимость результата измерений от размеров прибора, в ротационных вискозиметрах почти не сказывается. По этой причине капиллярные приборы дают, как правило, меньшие значения вязкости, чем ротационные (см. [210]).

Самый простой прием учета масштабного эффекта в эмпирических формулах для вязкости — введение коэффициентов, зависящих от радиуса капиллярной трубки [например, $\alpha = \alpha(R_w)$] в формуле (6.2) [338] — малосодержателен, ибо неясно, как применять эту формулу к течениям, отличным от пуазейлевского. По современным представлениям, эффект Фареуса — Линдквиста связан с образованием у стенки капилляра тонкого слоя с пониженной вязкостью η_0 (см. раздел 9).

Если учитывать существование такого слоя толщиной $\delta \ll R_w$, то асимптотическая вязкость суспензии эритроцитов должна быть вычислена согласно формуле [76]:

$$\eta = \eta_0 \left[\frac{\eta_0}{\eta_a} \left(1 + 4 \frac{\delta}{R_w} \right) - 4 \frac{\delta}{R_w} \right]^{-1}; \quad \eta_a = \frac{\pi R_w^4 \Delta p}{8 Q l}. \quad (6.4)$$

Поскольку прямые измерения δ затруднительны, то формула (6.4) может быть использована для оценки δ по измерениям Δp , Q в капилляре и η_a в ротационном приборе.

Объяснение масштабного эффекта образованием слоистой структуры потока, проскальзыванием между слоями и т. п. («сигма-эффект» [76, 529]) не нашло подтверждений. Другое объяснение [76], основанное на гипотезе «проскальзывания» крови относительно стенки (при выводе формулы Пуазейля считают, что проскальзывания нет; см. раздел 15.2), по существу равносильно концепции пристенного слоя: в нем и происходит эффективное проскальзывание основной части потока.

6.2. Предельное напряжение сдвига

Классический метод измерения τ_0 предполагает построение графика $\sqrt{\tau} = f(\sqrt{\dot{\gamma}})$ при максимально подробном исследовании диапазона малых (менее $0,1 \text{ с}^{-1}$) скоростей сдвига, и, на основе модели Кессона, линейную экстраполяцию этого графика до пересечения с осью напряжений сдвига (см. рис. 6.3). Координата этой точки и служит искомой величиной. Однако переходные процессы при практической вискозиметрии с малыми скоростями сдвига (см. раздел 6.3) заставляют строить основной график $\sqrt{\tau} = f(\sqrt{\dot{\gamma}})$ при $\dot{\gamma} \leq 1 \text{ с}^{-1}$ по величинам «начальных напряжений», полученным не прямым измерением, а тоже экстраполяцией — первичных графиков напряжение-время на нулевой момент времени. Кроме того, экстраполяция от величины τ , практически измеренной при $\dot{\gamma} = 0,1 \text{ с}^{-1}$ и при $\dot{\gamma} = 1 \text{ с}^{-1}$, дает значения τ_0 , отличающиеся на 50% [210].

Прямое измерение в вискозиметрическом приборе минимального усилия (крутящего момента или перепада давления), необходимого для начала движения, не указывает того, характеризует ли измеренное τ свойства крови в объеме или же свойства поверхностей ее контакта со стенкой. Предлагалось использовать регистрацию остаточного скручивания подвеса после остановки вращения вискозиметра [439]: напряжение не снижается до нуля, а сохраняется на некотором уровне, теоретически соответствующем τ_0 . Однако уровень остаточного скручивания во времени устанавливается постепенно, а к основному процессу добавляется оседание эритроцитов. Поэтому такой метод определения τ_0 , как и аналогичный метод в капиллярной вискозиметрии, не получил распространения. Предложено было также определять τ_0 методом уравнивания погруженной в кровь пластины второй чашкой чувствительных весов, но этот метод дает меньшие величины τ_0 $[(2 \div 8) \cdot 10^{-4} \text{ Н/м}^2]$, чем экстраполяционный $[(0,15 \div 5) \cdot$

$\cdot 10^{-2}$ Н/м²], и имеет плохую (20—50%) воспроизводимость [210].

Относительно несложный метод определения τ_0 основан на измерении параметров оседания эритроцитов в трубке с расширенным нижним концом. Колонка осевших в такой трубке эритроцитов сама разрывается на некотором уровне расширения, диаметр которого d_0 измеряют и затем вычисляют τ_0 по формуле $\tau_0 = g\Phi(\rho_p - \rho_f)d_0/4\cos\Phi$, где $\cos\Phi \approx 1$ для малых углов раствора трубки [210]. Величины, рассчитываемые из этих измерений, лежат в диапазоне 0,01—0,03 Н/м², т. е. сходны с данными по методу экстраполяции от величин τ_0 , измеренных при $\dot{\gamma} \geq 1$ с⁻¹ в вискозиметрах конус-плоскость, но не в коаксиально-цилиндрических.

Суспензия эритроцитов в физиологическом растворе едва ли имеет предельное напряжение сдвига, как не имеют его и чистые плазма и сыворотка. Эритроциты в сыворотке в ряде исследований проявляли наличие малых τ_0 , в других работах τ_0 совсем не определялось [437, 596], возможно, из-за малой чувствительности приборов [210]. Очевидно, что фибриноген доминирует среди факторов, обуславливающих предельное напряжение сдвига крови (см. рис. 6.3). В крови практически здоровых доноров в диапазоне $0,21 < C_f < 0,46\%$ и при $H = 25 \div 45\%$ обнаружено хорошее соответствие уравнению (τ_0 в Н/м²):

$$\tau_0^{1/2} = (H - 0,07)^{3/2}(0,49C_f + 0,24)$$

Обработка показала также удовлетворительность аппроксимации результатов более простым линейным уравнением $\tau_0^{1/2} = \lambda C_f$, где λ — слабая линейная функция от общей концентрации белка в плазме.

Физический смысл предельного напряжения сдвига состоит в том, что эритроциты, образуя некоторую непрерывную структуру во всей массе покоящейся крови, не дают развиваться течению. В зависимости от ориентации и расположения отдельные агрегаты (и эритроциты) будут в различной мере вовлечены в структуру, но количество вовлеченных элементов должно быть большим при высоком показателе гематокрита, чем при низком. На этом рассуждении может быть основано теоретическое построение зависимости τ_0 от H . Согласно экспериментальным данным, уровень τ_0 четко зависит от показателя гематокрита. Имеется некоторая критическая величина H_0 , ниже которой τ_0 отсутствует, а вязкость определяется уравнением Эйнштейна (6.1). У разных доноров значение H_0 колеблется от 1,3 до 6,5% [438]. Связь между показателем гематокрита и τ_0 в диапазоне $H_0 < H < 50\%$ удовлетворительно описывается уравнением [598] $\tau_0^{1/2} = a(H - H_0)$. При содер-

жании эритроцитов в крови выше 50% удовлетворительная аппроксимация достигается уравнением [438] $\tau_0 = ae^{-bH}$, где a, b — эмпирические константы.

Сравнение в GDM-вискозиметре гепаринизированной крови слона, человека, собаки и козы при одинаковом показателе гематокрита выявило [328] нелинейную связь величины $\tau_0^{1/2}$ с объемом эритроцита (см. табл. 4.1). Поскольку, однако, все параметры, характеризующие кривые $\tau(\dot{\gamma})$, располагаются в одном и том же порядке, трудно сказать, влияет ли на τ_0 именно размер эритроцитов, а не их деформационные или агрегационные свойства (см. также [554]).

Предельное напряжение сдвига τ_0 по всем оценкам не превышает $0,05 \text{ Н/м}^2$. Степень влияния его на кровоток зависит от соотношения между τ_0 и характерным для потока напряжением сдвига. При течении в трубке заметное влияние τ_0 на расход сохраняется, пока $\tau_0/\tau_w > 0,01$, где $\tau_w = R\Delta p/2l$ — напряжение сдвига на стенке [см. формулу (1.13)].

Относительно приведенных выше эмпирических формул для τ_0 , как и формул раздела 6.1, необходимо заметить, что в большинстве своем они явно отражают зависимость изучаемого параметра только от одного аргумента при фиксированных значениях остальных, например от H при фиксированных C_f , pH и т. п. Составление общих эмпирических формул, явно содержащих все важные аргументы, можно осуществить путем разумного комбинирования, например: $\tau_0 = A(H - H_0)^3(C_f + \beta)$, где A, β — слабо меняющиеся функции от концентрации белка в плазме, размера эритроцита и т. п., характеризующие — при данных H, C_f — агрегационную способность эритроцитов.

6.3. Временные эффекты

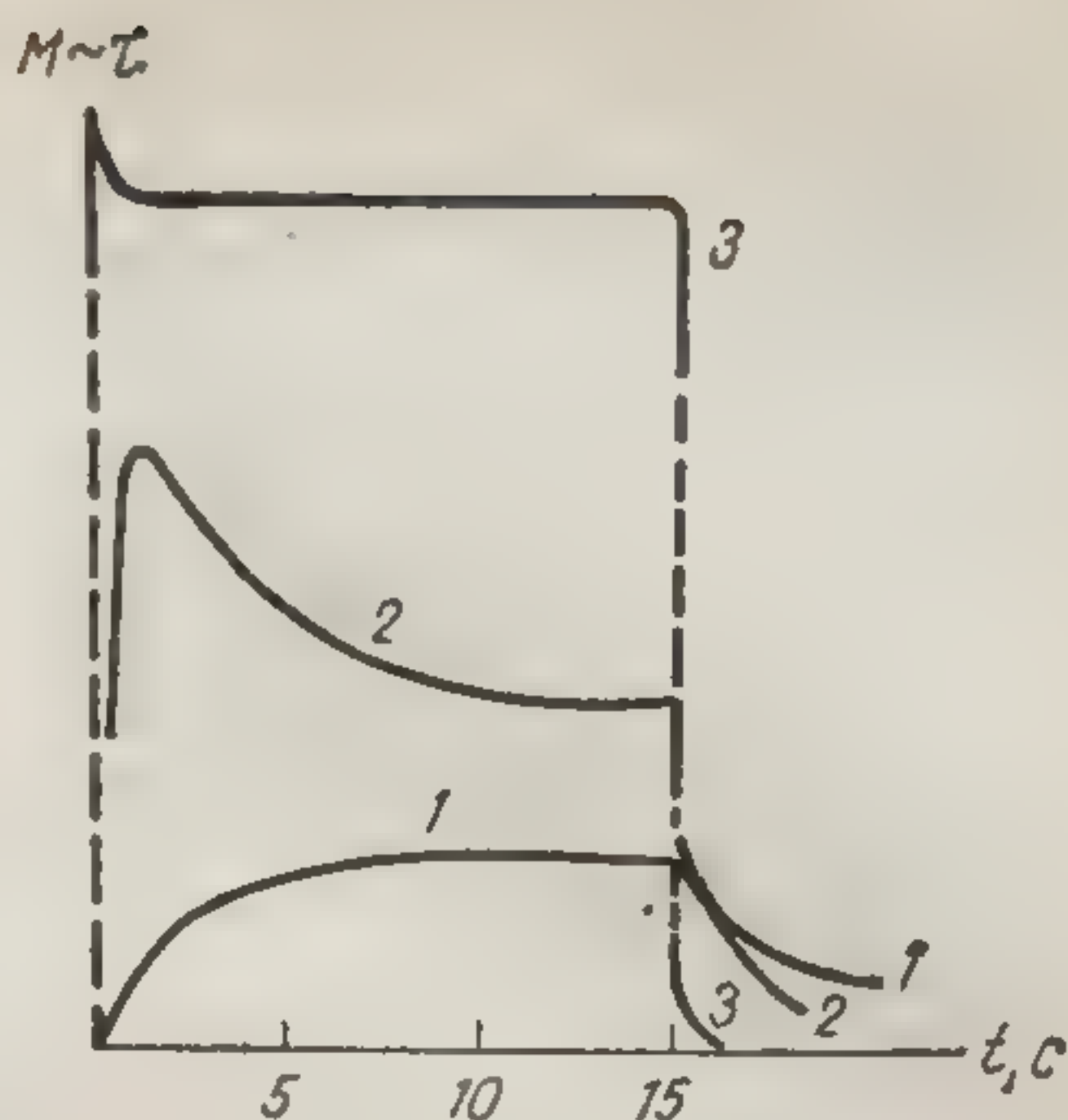
Неполнота информации, получаемой из вискозиметрических экспериментов, проведенных при неизменных во времени напряжениях и скоростях сдвига, становится очевидной при нестационарных экспериментах.

6.3.1. Переходные режимы

При практически мгновенном включении вращения наружного цилиндра в коаксиально-цилиндровом вискозиметре график момента скручивания подвеса во времени зависит от скорости сдвига [228, 340]. Кривая имеет практически прямоугольный характер при приложении вращения со скоростью более 20 с^{-1} . При низких скоростях сдвига ($10^{-2} \div 5 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1}$) четко обнаруживается постепенный (релаксационный) выход скручивания на стационарное значение (рис. 6.5). В промежуточном диапазоне скоростей сдвига ($10^{-1} \div 10 \text{ с}^{-1}$) сначала наблюдается развитие большего, чем стационарный, момента скручивания, который затем снижается. В исследованиях, про-

Рис. 6.5. Изменение крутящего момента для нормальной крови после разгона и остановки вискозиметра (15 с) [197].

1 — $\dot{\gamma} = 0,05 \text{ с}^{-1}$, 2 — 1 с^{-1} , 3 — 20 с^{-1} .



веденных на реогониометре Вайссенберга, обнаружено, что пик высокого начального напряжения сдвига занимает от 1 до 20 с. При $\dot{\gamma} < 1 \text{ с}^{-1}$ скручивание, вообще говоря, не выходит на стационарное значение, а продолжает снижаться вплоть до конца регистрации [435]. Поэтому абсолютная начальная величина крутящего момента, использовавшаяся выше как стационарная, определяется линейной экстраполяцией кривой регистрации на нулевой момент времени (см. рис. 6.5). В другом приборе скручивание, достигаемое в начальный момент течения с $\dot{\gamma} = 0,01 \text{ с}^{-1}$, снижается на 10% за 4 мин вращения. При $\dot{\gamma} = 0,1 \div 1,0 \text{ с}^{-1}$ скручивание снижается еще сильнее: за 4 мин на 40—50% от его начального уровня [233].

При создании в вискозиметрической щели осциллирующего течения малой амплитуды выявилось также, что периодические колебания с малой частотой ($0,01 \div 0,1 \text{ Гц}$) крутящего момента уменьшаются по амплитуде постепенно от максимального начального колебания до конца процедуры; при более высокой частоте ($1 \div 10 \text{ Гц}$) амплитуда пульсаций скручивания стабильна.

Наличие пика и последующий спад напряжений при регистрации изменения скручивания во времени иногда объясняют формированием пристенного слоя плазмы (см. раздел 9). В опытах с добавлением капель жира к плазме наблюдается формирование пристенного слоя; этот процесс ускоряется именно при малых скоростях вращения. Вискозиметр с рифлеными стенками, уменьшающими влияние пристенного слоя на измерения, давал менее выраженные переходные процессы при малых скоростях сдвига [227].

При исследовании переходных режимов может сказываться инерционность аппаратуры, создающей вращение, а особенно измеряющей и регистрирующей скручивание. Поэтому важны данные, получаемые при помощи оптического и электрического методов (см. разделы 10, 11).

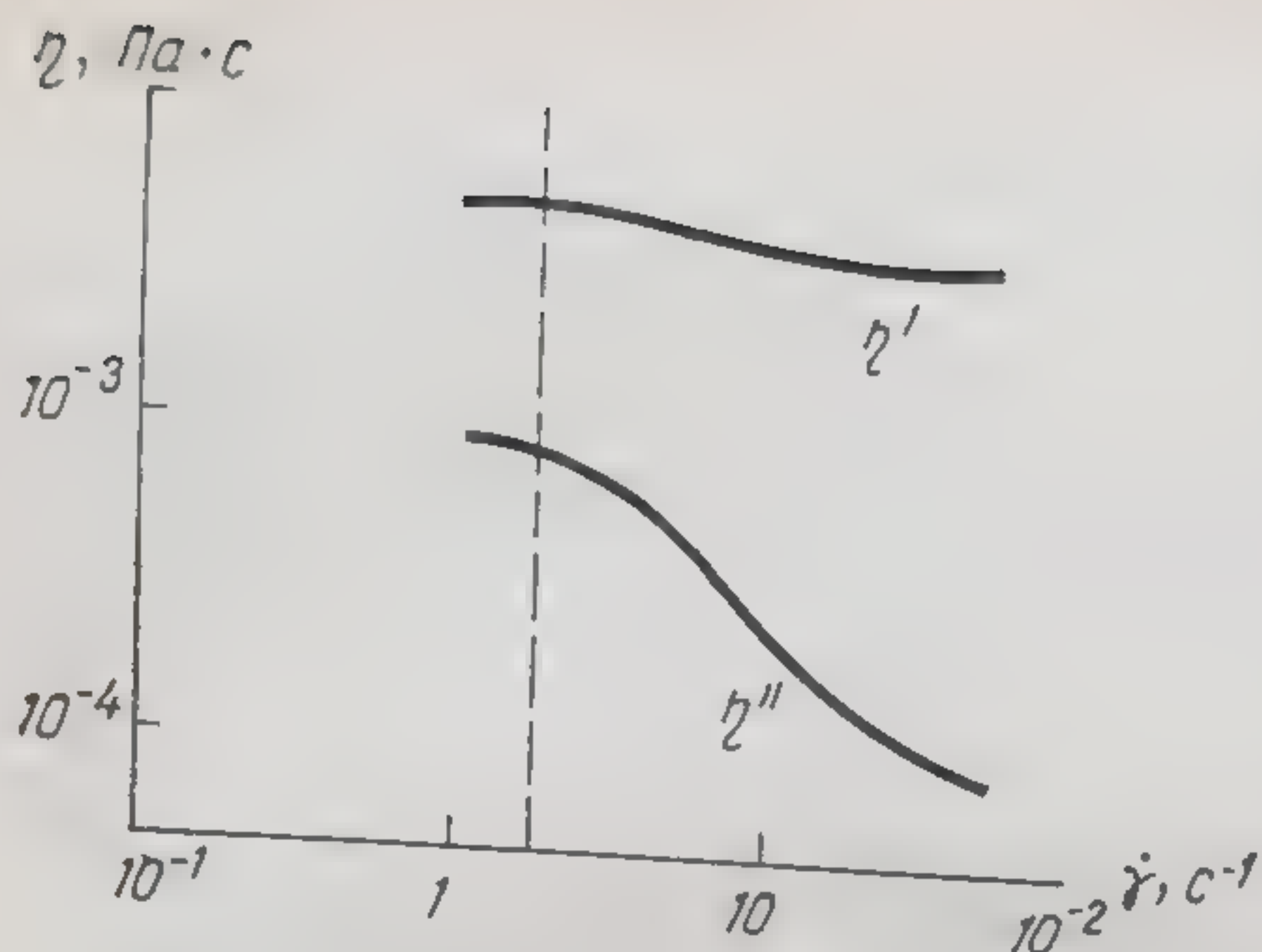


Рис. 6.6. Зависимость составляющих комплексной вязкости от скорости сдвига [564]; пунктирная линия разделяет линейные и нелинейные участки кривых.

6.3.2. Режим периодических колебаний

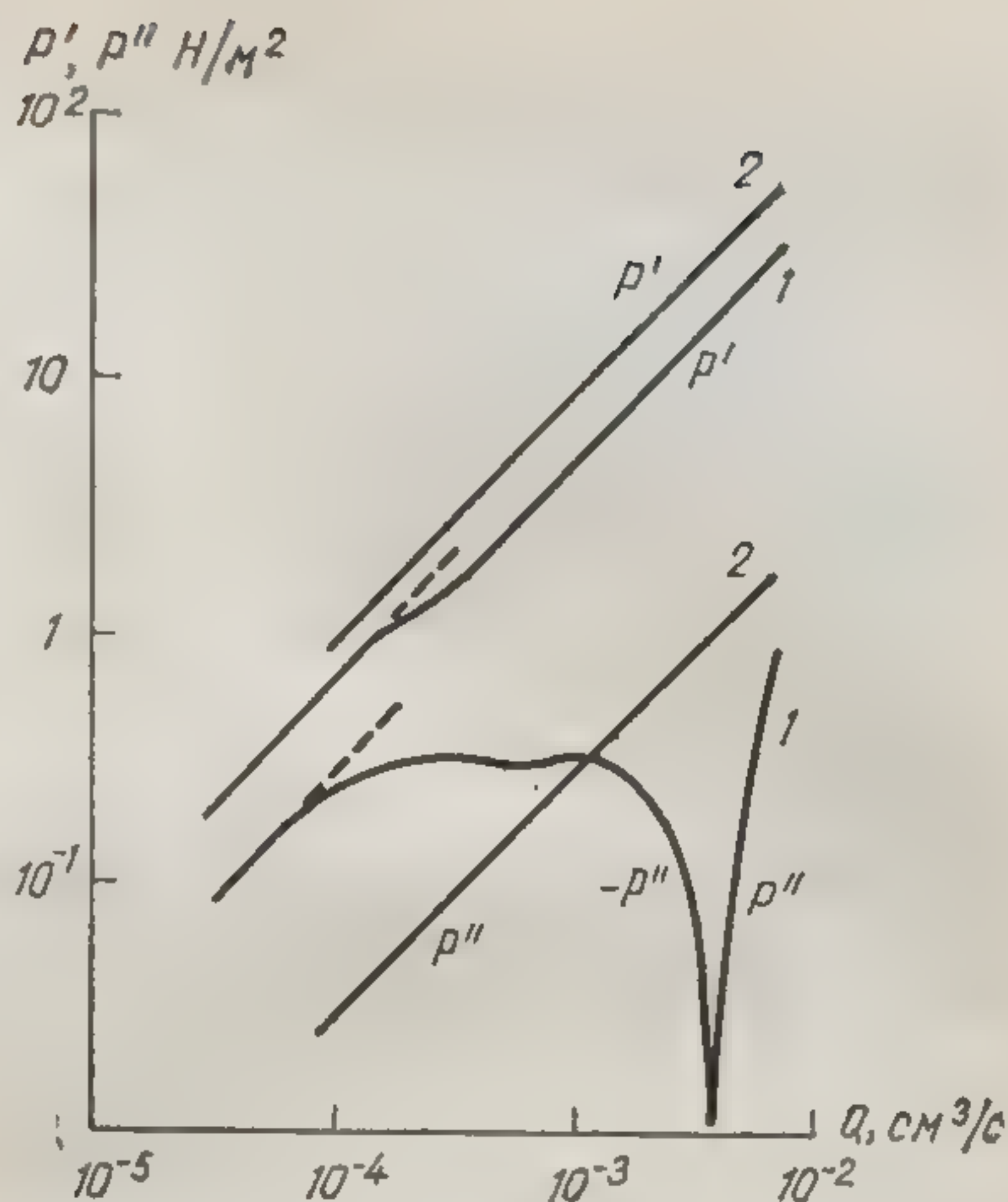
Результаты измерений в периодическом режиме по существу сводятся к регистрации отношения амплитуд и сдвига фаз перепада давления и расхода (в капиллярном приборе) либо — движения подвижной и неподвижной частей (в ротационном вискозиметре). На основе полученных результатов вычисляют действительную и мнимую части комплексной кажущейся вязкости, перепада давления и напряжения сдвига (см. раздел 3.1.4). Подробные измерения были произведены на нескольких параллельных стеклянных трубках, установленных вертикально [563, 564]: диапазон скоростей сдвига составлял $1 \div 10^2 \text{ с}^{-1}$; при этом частота колебаний была фиксирована (2 Гц), а амплитуду варьировали. При $H < 0,2$ мнимая («упругая») часть комплексной вязкости очень мала; с увеличением содержания эритроцитов обе составляющие растут. Кривые, характерные для больших концентраций, показаны на рис. 6.6.

Нелинейный участок на этих кривых (при $\dot{\gamma} > 2 \text{ с}^{-1}$) сильнее проявляется для мнимой составляющей. Для трубок с $\varnothing > 0,047 \text{ см}$ протяженность линейного участка не менялась. Тем самым проявлялся масштабный эффект; он может быть интерпретирован как зависимость комплексной вязкости от радиуса, аналогичная эффекту Фареуса — Линдквиста (см. также [395]).

Сходные результаты были получены с помощью вискозиметра Вайссенберга [219] в режиме крутильных колебаний с частотой $6 \cdot 10^{-4} \div 6 \cdot 10 \text{ Гц}$. Амплитуда колебаний составляла $0,26^\circ$ при диаметре 11 см. Сопоставление данных, полученных для суспензий эритроцитов в плазме и растворе Рингера, показало, что при $H \sim 95\%$ зависимость мнимой составляющей вязкости от частоты в обоих случаях совпадает; при меньших H «упругость» взвеси в плазме выше, чем в растворе Рингера.

Рис. 6.7. Изменение нестационарных составляющих перепада давления при изменении амплитуды расхода (стационарный поток отсутствует, $f=2\text{Гц}$).

1 — кровь; 2 — глицерин [563].
 P' — амплитуда составляющей градиента давления, колеблющейся в фазе с расходом, P'' — со сдвигом фазы 90° .



В опытах со стеклянными трубками [563] измерения проводили также при наложении пульсирующего потока на стационарный для ньютоновской жидкости (глицерина) и для крови.

Результаты в виде кривых зависимости действительной P' и мнимой P'' , составляющих нестационарной части перепада давления, от амплитуды пульсаций скорости показаны на рис. 6.7. При отсутствии стационарного потока (в пульсирующем режиме) эти зависимости для ньютоновской жидкости представляют собой прямые, а P'' обусловлено инерцией жидкости: у крови же ярко выражена нелинейность. Наложение стационарного потока на пульсирующий приводит только к смещению кривых зависимости P' и P'' от пульсационной составляющей скорости. Если же фиксирован нестационарный поток, то с ростом постоянной составляющей скорости величина P'' меняется существенно.

6.3.3. Вязко-упругость и эффект нормальных напряжений

Перечисленные факты толкуются как наличие у крови нелинейной вязко-упругости, обусловливаемой упругими свойствами эритроцитов и их агрегатов [213, 563, 564, 569]. Изменение P'' с ростом скорости сдвига рассматривается как результат уменьшения вклада упругости при росте роли инерции.

Предположение о вязко-упругости ставит вопрос о существовании эффекта нормальных напряжений в крови (см. раздел 2.1.3.2). Торсионную головку реогониометра Вайссенберга снабжали устройством для регистрации ее смещений, вызванных нормальными напряжениями в крови; прибор позволял

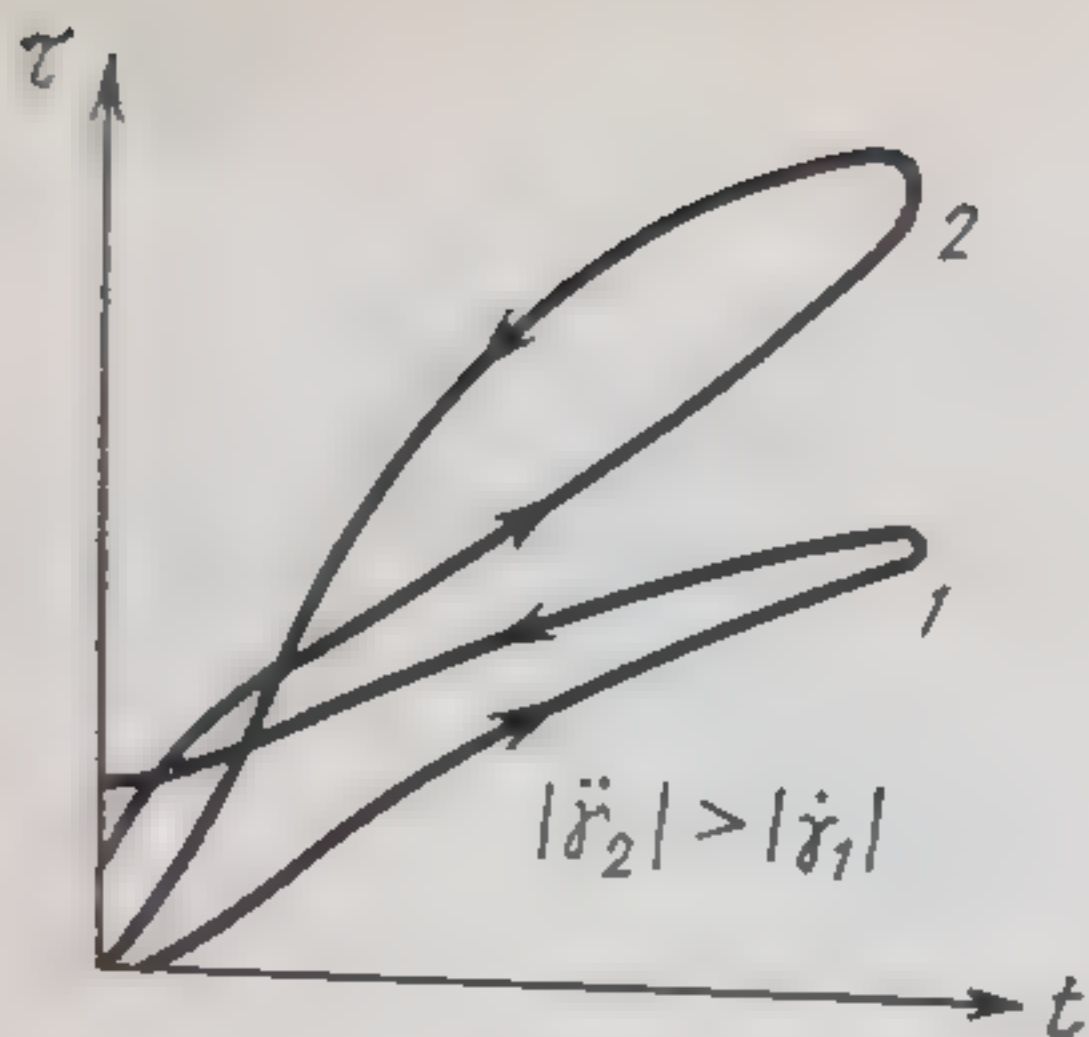


Рис. 6.8. Петли гистерезиса для крови (схема по [197]).

измерять напряжения порядка $0,09 \text{ Н/м}^2$. Производили также оценку уровней крови в вертикальных манометрических трубках, расположенных по диаметру невращающейся пластины вискозиметра (см. также [76]). В обоих случаях нормальные напряжения зарегистрированы не были; таким образом, если они и существуют, то должны быть весьма малы [231].

6.3.4. Гистерезис и тиксотропия

Предполагалось, что наличие пика вращающего момента при запуске вискозиметрического устройства [197, 340, 347] связано с разрушением агрегационной структуры (см. раздел 8) и что кровь следует считать тиксотропной жидкостью (см. раздел 2.1.3.1). Действительно, обработка нейрамидазой, вызывающей усиление агрегации, уменьшает, а добавление низкомолекулярного декстрана или салицилата натрия, диспергирующих агрегаты, снимает первоначальный пик напряжения.

Петля гистерезиса на графике $\tau(\dot{\gamma})$ для крови (первое описание см. [349]) подробно изучена при $\dot{\gamma} < 1 \text{ с}^{-1}$ с помощью коаксально-цилиндрического вискозиметра [197]. Форма петли зависит от производной скорости сдвига по времени $\ddot{\gamma} = d\dot{\gamma}/dt$ (рис. 6.8) и не совпадает с формой, типичной для чисто тиксотропных или чисто вязко-упругих (линейных) жидкостей. Тиксотропия сильнее проявляется при уменьшении $\ddot{\gamma}$, а с увеличением $\ddot{\gamma}$ петля гистерезиса приобретает форму, характерную для вязко-упругой среды. При тепловой обработке (49°C), способной денатурировать белки крови, в том числе белки мембраны эритроцитов (см. 8.1), значения $\dot{\gamma}$ и $\ddot{\gamma}$, при которых проявлялись те или иные свойства крови, смещаются.

6.3.5. Другие эксперименты, теоретические модели

Известны и другие эксперименты, в которых зарегистрировано отклонение крови от ньютоновского поведения в нестационарном течении в узких трубках (см. [399, 535, 536]), при оста-

новке ротационного вискозиметра (см. раздел 6.3.1), а также — для крови и плазмы — при наличии турбулентных пульсаций (см. раздел 15.2.1). В отличие от стационарных течений трудно выделить вклад отдельных механизмов (агрегации, упругости эритроцитов, пристенных слоев) в наблюдаемые явления: например, сдвиг фаз между напряжением и скоростью сдвига можно получить и для вязко-упругой и для чисто тиксотропной жидкости, не обладающей упругими свойствами [122].

Интерпретация данных опыта носит, как правило, описательный характер. Не существует единого метода обработки результатов однотипных измерений. Например, для колебательных течений результаты представляли через комплексную вязкость [564], комплексный перепад давлений [563], кажущуюся вязкость, вычисленную по теории Womersley для ньютоновской жидкости [536], а также через параметры модели жидкости с микроструктурой [536]. Для обработки экспериментов в ротационном вискозиметре использовали [349] модель, выведенную из термодинамических предпосылок и явно не содержащую параметров, характеризующих меняющуюся структуру крови. В рамках модели нелинейной вязко-упругой среды удастся получить (см. [477]) некоторые выводы, совпадающие с результатами измерений в стационарных и нестационарных условиях, а именно снижение кажущейся вязкости с ростом скорости сдвига, наличие пика напряжения при запуске течения и т. п. Зависимость комплексного гидравлического сопротивления (импеданса) трубки от частоты при пульсирующем течении крови удовлетворительно аппроксимируется теорией жидкости с микроструктурой [147, 536].

По-видимому, кровь обладает как вязко-упругими, так и тиксотропными свойствами. Последние обычно преобладают, и их влияние несущественно лишь при высоких скоростях сдвига (при $\dot{\gamma} > 50 \text{ с}^{-1}$ по данным [347]). Для описания такой среды в простейшем вискозиметрическом течении можно предложить обобщенное реологическое соотношение вида (2.14), где λ_1 , λ_2 , η зависят от $|\dot{\gamma}|$ и от параметров, характеризующих структуру в данный момент времени. Однако описание эффектов, связанных с упругостью эритроцитов, следовало бы вести в терминах микродеформаций (см. [60]).

* * *

Еще множество других экспериментов, однотипных или с малыми модификациями [76, 210, 213, 251, 318, 413, 431, 436], а также эксперименты в трубках переменного сечения [285], обтекание сферы [333] и т. п., могло бы быть привлечено как подтверждение изложенных выше фактов и соображений.

Предпринимались попытки суммировать результаты опытов различных авторов, находить среднестатистические значения реологических параметров, однако они не имели успеха, так как естественные различия в свойствах крови отдельных особей достаточно велики. В частности, связь вязкости с показателем гематокрита или содержанием белков проявляется с абсолютной четкостью только при искусственном приготовлении взвесей эритроцитов. Причиной этому является существование большого числа факторов (некоторые из них не идентифицированы), определяющих суммарное реологическое поведение крови. Стремление изучить хотя бы некоторые из фактов изолированно, в условиях сравнительно чистого физического эксперимента, привело к постановке опытов с модельными суспензиями, когда полностью исключены [536] или же хорошо контролируемы [146, 456] процессы осмотической или механо-химической природы. При этом использовались взвеси крупных частиц (до 5 мм в диаметре) в высоковязкой среде при течении в трубках большого диаметра [76], а также микрокапсулы с размерами, близкими к размерам эритроцита [146].

В экспериментах с модельными суспензиями по крайней мере для стационарных режимов воспроизводятся практически все феномены, описанные в разделах 6.1 и 6.2. Более того, суспензии микрокапсул (полифталоил *L*-лизиновая мембрана, заполненная раствором гемоглобина овцы [146]) близки к крови по количественным значениям реологических параметров. Это, однако, не означает, что механизмы неньютоновости модельных суспензий всегда те же, что и у крови. В случае крупных частиц они, вероятно, различны.

Глава III

МЕХАНИЗМЫ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ НЕНЬЮТОНОВСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ

В последние годы проведены прямые экспериментальные исследования поведения эритроцитов в потоке *in vitro*, в условиях, допускающих количественную обработку данных. Результаты этих исследований позволяют понять механизмы влияния эритроцитов на свойства крови как смеси.

7. ДВИЖЕНИЕ И ДЕФОРМАЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ В СДВИГОВОМ ПОТОКЕ

При нормальных показателях гематокрита кровь в слоях толщиной более 100 мкм практически непрозрачна, поэтому микроскопия проводилась обычно либо с разбавленной кровью, либо в очень тонких слоях. Использование метода теней эритроцитов [213, 316, 318], когда в прозрачной концентрированной суспензии теней содержатся в небольшом количестве эритроциты, позволило получить информацию о микрореологических свойствах крови. Суспензия теней по реологическим свойствам близка к крови (см. [394] и раздел 6).

7.1. Траектории, среднее движение и флуктуации

7.1.1. Траектории эритроцитов

Эритроцит сносится потоком в среднем вдоль трубки, но совершает беспорядочные поперечные блуждания (рис. 7.1). Их причиной являются столкновения эритроцитов, которые сносятся сдвиговым потоком с различными скоростями. Взаимодействие эритроцитов осуществляется через разделяющие слои плазмы и отличается от взаимодействия упругих частиц: расхождение эритроцитов после сближения обусловлено не упругой реакцией, а силами, действующими со стороны плазмы [230, 316—318].

7.1.2. Профиль средней скорости в трубках

В движении одиночного эритроцита или эритроцитов внутри малого объема крови можно выделить, таким образом, регулярную (среднюю) и беспорядочную (флуктуационную) сос-

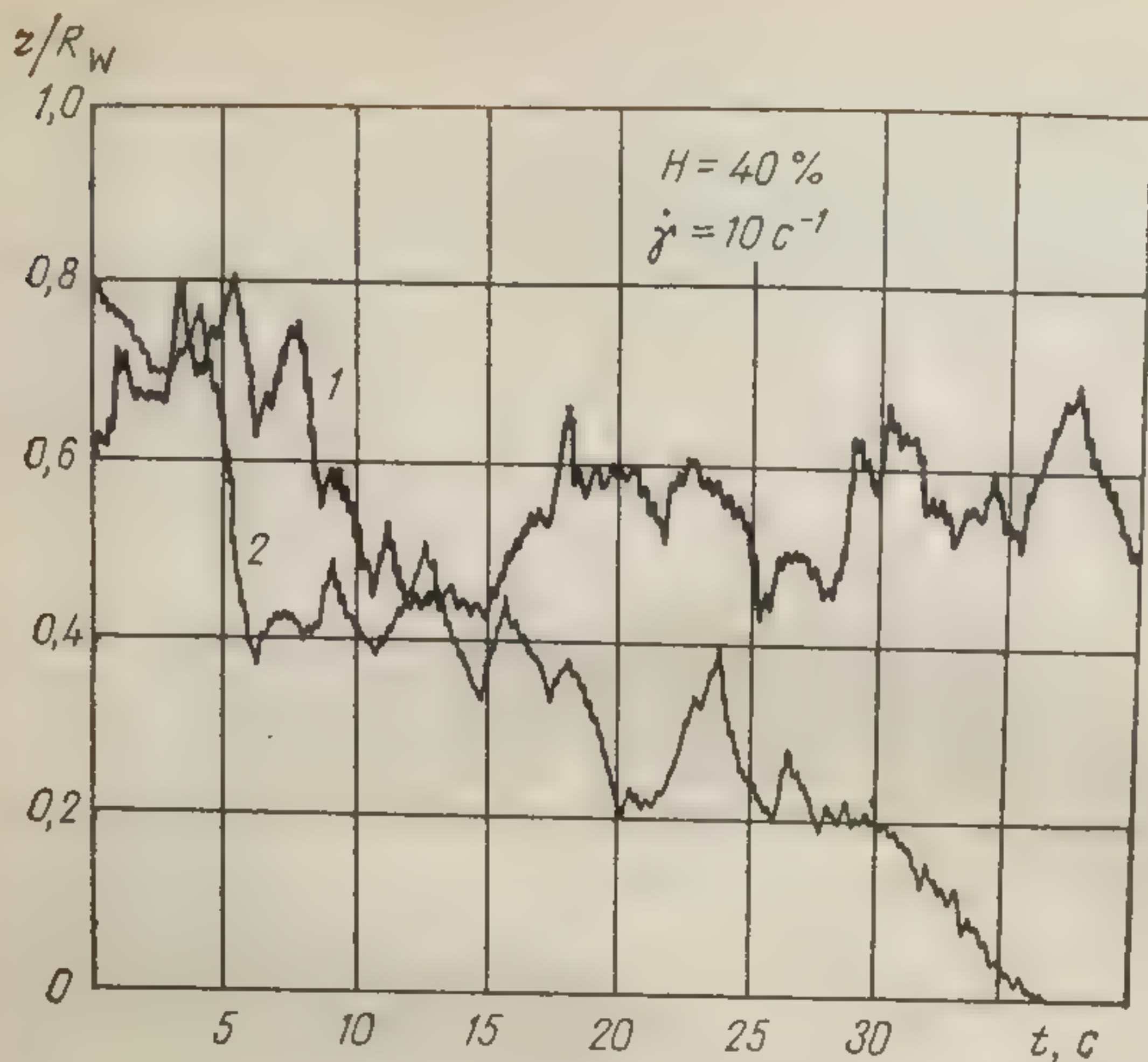


Рис. 7.1. Траектория эритроцитов в трубке $R_w = 36,5$ мкм; изломы траектории — столкновения (по [316]).
1 — эритроцит, 2 — сфера; $d = 2$ мкм.

тавляющие. По регулярной составляющей скорости эритроцитов, направленной вдоль оси трубки, удастся приближенно построить профиль скорости для стационарного течения (рис. 7.2).

В трубках диаметром $40 \div 300$ мкм профиль скорости эритроцитов у оси более плоский, а у стенки — более крутой, чем параболический профиль при течении ньютоновской жидкости [76, 308, 316].

Типичный эксперимент [308] состоял в том, что суспензию эритроцитов пропускали по вертикальным стеклянным трубкам диаметром $30 \div 130$ мкм с постоянной средней скоростью $30 \div 3900$ мкм/с. Трубка проходила через

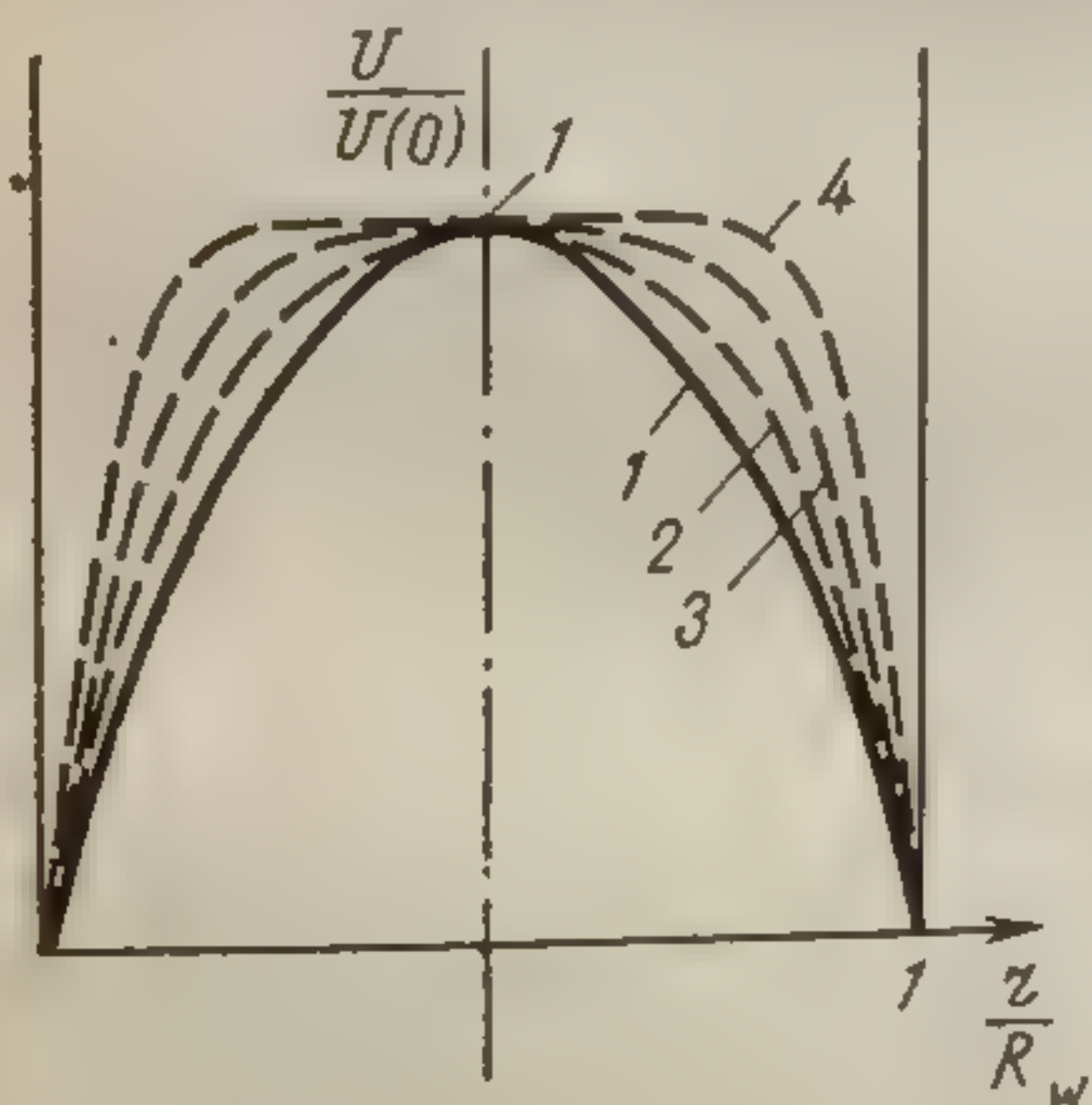
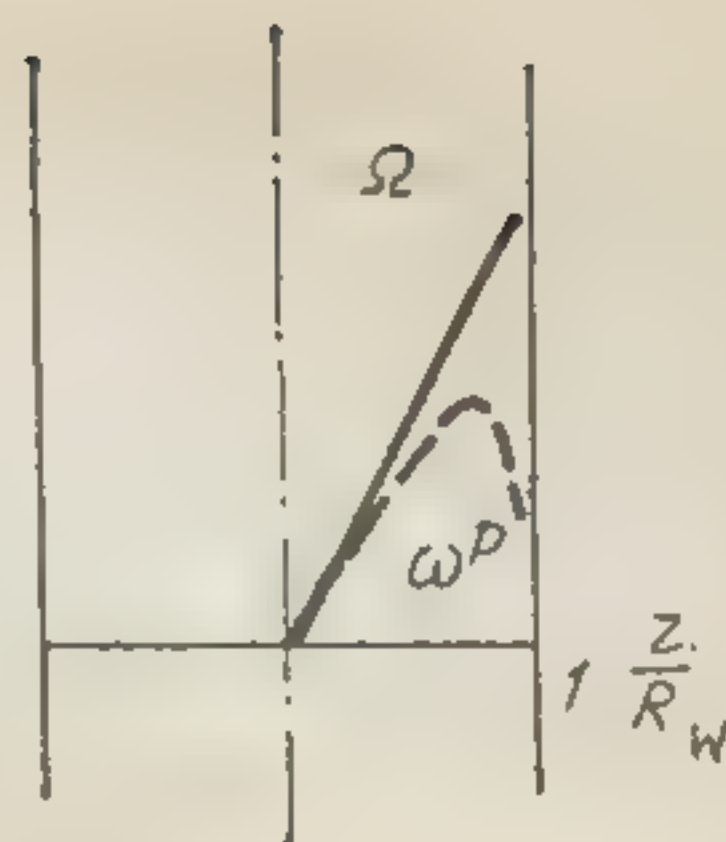


Рис. 7.2. Профили скорости в трубке: параболический (1) и наблюдаемые для суспензии эритроцитов (2)–(4) (по [308]); 2 — $R_w = 40$, 3 — $R_w = 25$ и 4 — $R_w = 15$ мкм.

Рис. 7.3. Распределения вихря скорости для смеси Ω и угловой скорости эритроцитов ω^p при течении в трубке [195].



камеру, в стенки которой были вмонтированы конденсор осветителя и объектив микроскопа. Изображение текущей крови проецировалось на экран, в который были встроены фотоприемники, так что расстояние между ними соответствовало 4 мкм в объекте исследования. Перемещением экрана удавалось направлять на фотоприемники сигналы с 9 до 19 различных позиций по диаметру трубки. Скорость эритроцитов определяли для каждой точки диаметра на основе 40÷100 отсчетов.

Уплощенные (в сравнении с параболическими) профили средних скоростей обычно расценивают как подтверждение псевдопластических (нелинейно-вязких) свойств крови, так как гидродинамический расчет предсказывает для них уплощение профиля (см. раздел 15.2.1). Однако и многие другие модели предсказывают этот эффект, например модель вязко-упругой жидкости [477]; модель жидкости с микровращением [147] и т. п.

7.2. Вращение и ориентация

В сдвиговом потоке эритроциты движутся, вращаясь (точнее — кувыркаясь) [316—318], с угловой скоростью ω^p , по порядку величины, равной угловой скорости Ω вращения малого объема крови, к которому они принадлежат (см. раздел 1.2.3), причем для течения Куэтта или течения в трубке 2Ω численно совпадает со скоростью сдвига $\dot{\gamma}$. Поэтому в неразбавленной крови, когда профиль скорости в трубке уплощен, Ω вместе с $\dot{\gamma}$ в центральной части трубки малы. Вблизи стенки (рис. 7.3) вращение замедляется и $\omega^p < \Omega$ [195]. Поскольку эритроцит несферичен, его угловая скорость переменна во время одного оборота. При $\dot{\gamma} > 50 \text{ с}^{-1}$ наступает заметная деформация (см. 7.3), кувыркание нормального эритроцита прекращается и он «проворачивается», не изменяя [523] формы.

Эффект ориентации эритроцитов в сдвиговом потоке, предположительно подтверждаемый измерениями электропроводности и оптических свойств (см. разделы 10, 11), непосредственно наблюдался только в разбавленной крови.

7.3. Деформации

В сдвиговом потоке возможно вытягивание эритроцитов вдоль него и проворачивание мембраны, сопровождаемое течением жидкости внутри эритроцита. Вблизи стенки цилиндрической стеклянной трубки диаметром 40 мкм была зарегистрирована [445] нарастающая деформация эритроцитов при увеличении скорости крови: эритроциты становились овальными при скорости 0,12 мм/с ($\dot{\gamma} \approx 24 \text{ с}^{-1}$) и резко удлинненными при 6 мм/с ($\dot{\gamma} \approx 1200 \text{ с}^{-1}$). При концентрациях, близких к нормальной, регулярные деформации сменяются сминанием мембраны эритроцита при столкновениях. В опытах с суспензией теней обнаруживается [316], что из-за этого в потоке эритроциты не являются классическими дискоцитами.

Если жесткость эритроцитов возрастала в результате их гиперосмотического сморщивания [523], то после достижения $\dot{\gamma} = 100 \text{ с}^{-1}$ клетки продолжали кувиркаться целиком (без перекатывания мембраны) при частых столкновениях. Нормальную деформируемость таких сморщенных клеток можно восстановить добавлением аденозина, пентоксифиллина или низкомолекулярного декстрана, существенно не влияющих на вязкость крови, либо поверхностно-активного вещества бензидилина в малых дозах [271].

Многочисленные описания деформации эритроцитов в потоке не составляют сомнения в том, что эти деформации чисто пассивные, вызванные столкновениями и действием сил со стороны плазмы и стенок.

7.4. Теоретические модели

Теория движения взвешенной частицы в потоке удовлетворительно развита только для условий, когда взаимодействие между соседними частицами достаточно слабо сказывается на поведении каждой из них. Основу теории составляют выражения для сил и моментов, действующих на частицу, увлекаемую потоком. Приближенные формулы удается получить только для жестких или слабodeформируемых частиц правильной, в частности, сферической формы [17]. Например, на жесткую сферическую частицу, медленно* движущуюся и вращающуюся в безграничной жидкости, со стороны последней действует сила (ρ — плотность жидкости):

$$f^p = -6\pi\eta a(v^p - v_\infty) + \pi\eta a^3 \left(\frac{\partial^2 v_\infty}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v_\infty}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 v_\infty}{\partial z^2} \right) -$$

* Медленность движения означает здесь, что безразмерное отношение $\rho(v^p - v^i)a/\eta$ мало в сравнении с единицей.

$$-\frac{2}{3}\pi\rho a^3 \left[\frac{d}{dt}(\mathbf{v}^p - \mathbf{v}_\infty) + \frac{9}{a} \sqrt{\frac{\eta}{\pi\rho}} \int_{-\infty}^t \frac{d(\mathbf{v}^p - \mathbf{v}_\infty)}{d\tau} \times \right. \\ \left. \times \frac{d\tau}{\sqrt{t-\tau}} \right] - \pi a^3 \rho (\boldsymbol{\omega}^p - \boldsymbol{\Omega}_\infty) \times (\mathbf{v}^p - \mathbf{v}_\infty) + \dots \quad (7.1)$$

и момент (см. раздел 1.2.3):

$$\mathbf{m}^p = 8\pi\eta a^3 (\boldsymbol{\Omega}_\infty - \boldsymbol{\omega}^p) + \dots \quad (7.2)$$

В этих формулах a — радиус частицы, а индексом ∞ отмечены величины, относящиеся к гипотетическому течению при ее отсутствии. Первое слагаемое в (7.1) есть стоксова сила сопротивления, а второе представляет собой поправку на кривизну профиля скорости \mathbf{v}_∞ . Третье слагаемое отражает инерционность жидкости, окружающей частицу, а четвертое — вязкие эффекты при нестационарном ее движении. Наконец, последнее слагаемое выражает собой факт возникновения силы, поперечной к основному движению, действующей на вращающуюся частицу. Аналогичный смысл имеют слагаемые (выписано только главное) формулы (7.2). Если частица не сферическая, то каждое из слагаемых приобретает дополнительный числовой множитель. Учет деформируемости частицы также ведет к появлению поправочных множителей и, кроме того, к дополнительному слагаемому в выражении для поперечной силы, пропорциональному скорости деформирования частицы.

Формулы (7.1) и (7.2) позволяют сделать некоторые важные выводы. В стационарном течении по трубке, когда движение эритроцита равномерно, и суммарная сила \mathbf{f}^p равна нулю, разность скоростей эритроцитов и плазмы, характеризуемая отношением $(a/R_w)^2$, по порядку величины составляет $\leq 1\%$ от скорости плазмы [97]. Тем самым подтверждается правомочность приближенного отождествления профилей скорости эритроцитов и суспензий в целом (см. 7.1.2).

Оценка членов в (7.1) показывает, что нестационарные эффекты в пульсирующем потоке обычно малосущественны [197].

Пользуясь формулой типа (7.2) и составляя уравнение момента количества движения $I d\boldsymbol{\omega}^p/dt = \mathbf{m}^p$ для эритроцита (I — его момент инерции), можно найти мгновенную угловую скорость вращения эритроцита [316] в сдвиговом потоке. Теоретические расчеты деформаций эритроцита в сдвиговом потоке и его движений с учетом этих деформаций ограничиваются сильно упрощенными ситуациями: малые деформации, эллипсоидальная форма и т. п. [318, 387].

8. АГРЕГАЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

Изображения эритроцитов, собранных в «монетные» столбики различного вида, приводятся в большинстве руководств по гематологии. Эти рисунки иллюстрируют наблюдения либо разбавленной крови в гематологических камерах (столбики относительно короткие — рис. 8.1а), либо цельной крови во влажных мазках или в специальных мелких камерах (большие конгломераты, состоящие из многих монетных столбиков — рис. 8.1б). При перемешивании крови агрегаты разрушаются, а потом вновь восстанавливаются после прекращения перемешивания.

Кроме обратимой агрегации в виде монетных столбиков, в патологических ситуациях наблюдается практически необратимое склеивание эритроцитов в кучки неправильной формы — агглютинация. Агглютинация эритроцитов осуществляется за счет антигенных групп на их поверхностной мембране под влиянием агглютининов: либо нормально присутствующих в несовместимой донорской плазме (агглютинины системы АВ0 групповой принадлежности крови и др.), либо появляющихся в плазме при иммунизации чужеродными эритроцитами. Иногда термин «агрегация» — как более широкий — используют и для обозначения явлений агглютинации.

Для обозначения эритроцитарных агрегатов менее упорядоченной структуры, чем монетные столбики, четко определяющихся в патологических условиях при наблюдениях кровотока по неповрежденным сосудам глазного яблока, глазного дна, ногтевого ложа и т. п. введен термин «заиливание крови» (blood sludge).

8.1. Методы исследования

Развитие агрегатов зависит от условий кровотока, от геометрии камеры, содержащей кровь, от времени, прошедшего с начала процедуры, от исходного состояния крови. Контроль всех этих факторов весьма усложняет микроскопическое исследование, и исторически первым был не прямой, а косвенный способ оценки агрегации по реакции оседания эритроцитов.

8.1.1. Оценка агрегатов по СОЭ

Скорость падения сферы в жидкости по формуле Стокса прямо пропорциональна разности плотностей сферы и жидкости и квадрату радиуса шара и обратно пропорциональна вязкости жидкости (см. раздел 13). Измеряя показатель СОЭ и оценивая вязкость плазмы, соответствующее уравнение можно решить относительно эффективного диаметра агрегата. Такие расчеты, например, при показателе СОЭ в 100 мм/ч и при $\eta_0 = 1,8 \cdot 10^{-3}$ Па·с дают внешне приемлемую оценку среднего диаметра в 38 мкм [125], но можно получить и фантастические числа. Хотя физический смысл показателя СОЭ не вполне ясен (см. раздел 13), измерение скоростей оседания (при варьировании стандартных значений показателя гематокрита и стаби-

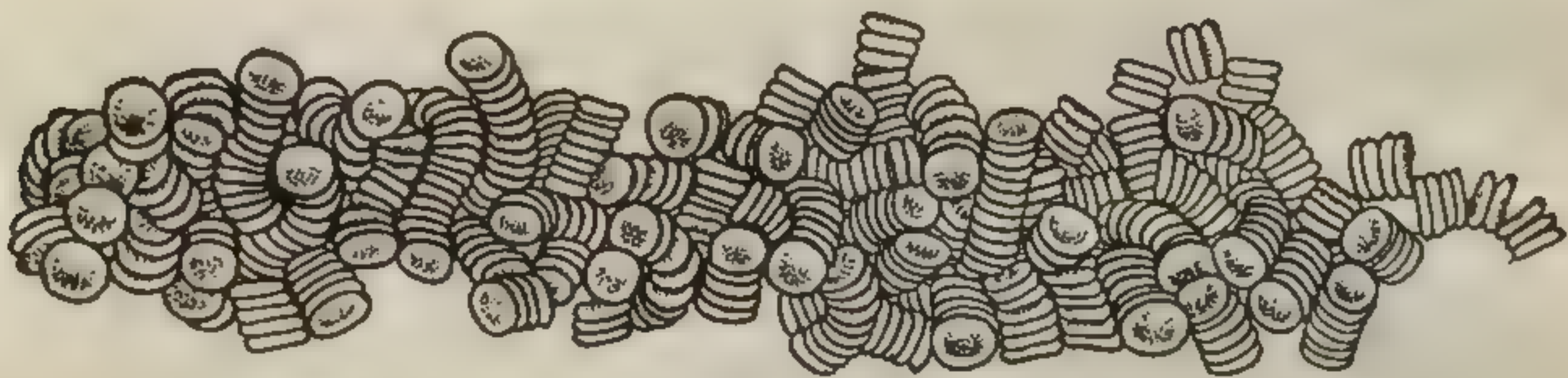
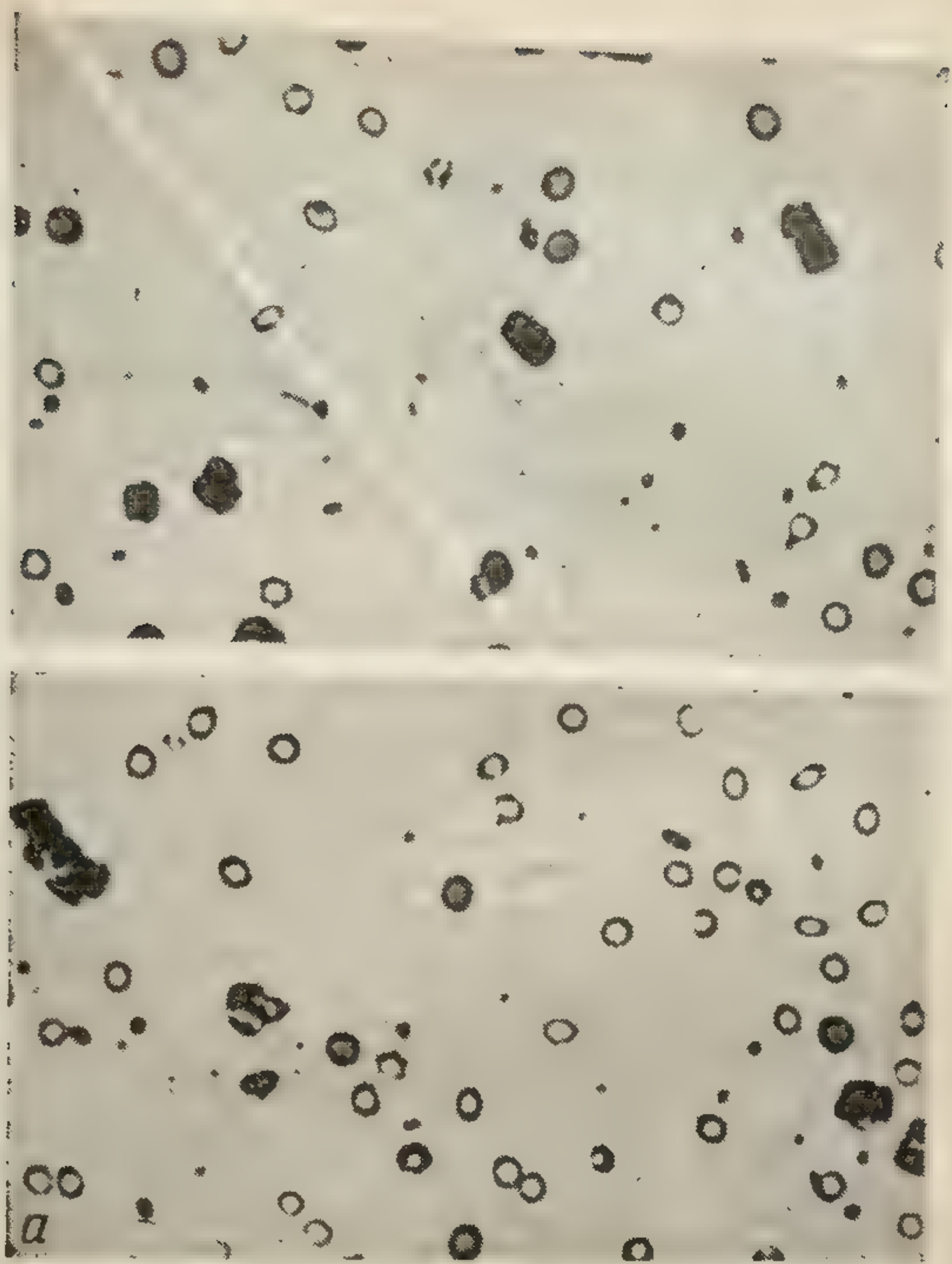


Рис. 8.1. Эритроцитарные агрегаты.

а — агрегаты эритроцитов в счетной камере при сильном разбавлении крови [56];
б — то же в цельной крови в условиях «толстой» капли (зарисовка; [125]).

лизации температуры) используют для количественной оценки агрегационных свойств эритроцитов [250, 305]. Этот метод не пригоден для исследования быстрых изменений агрегации [167], однако суждение о том, что ускоренная СОЭ свидетельствует об усиленной агрегации эритроцитов, как правило, справедливо.

8.1.2. Оценка при микроскопии разбавленной крови

В качестве количественного критерия в микроскопии сильно разбавленной крови [479] использовалась средняя длина монетных столбиков, образующихся при перемешивании вручную. Длина агрегата в этом случае — линейная функция показателя гематокрита в диапазоне $0 < H < 4\%$. При более высоком содержании эритроцитов агрегаты имели сложную структуру из монетных столбиков, но микроскопия при $H > 4\%$ чрезвычайно затруднена. Основным фактор, влияющий на агрегацию, был идентифицирован как содержащийся в плазме, о чем свидетельствовали опыты с «перекрестной» агрегацией одних и тех же эритроцитов в плазме, взятой из крови с разной СОЭ.

Сходный метод реализован при использовании стандартных промышленных гематологических камер и пипеток-смесителей [4]. Осадок промытых физиологическим раствором эритроцитов ($H = 74\%$) добавляется к плазме в отношении 1:1. Эту взвесь в смесителе разводят той же плазмой до $H = 0,3 \div 0,6\%$, затем нерезко встряхивают в течение 3 мин и помещают в гематологическую камеру Горяева. Учитывают число неагрегированных эритроцитов и оценивают форму агрегатов по 4 условным степеням: линейная, разветвленная, извитая, плотная. Число неагрегированных эритроцитов, отнесенное к общему числу эритроцитов в крови здоровых испытуемых, — искомая оценка. Существует способ стандартизации перемешивания [385]. Методика подсчета агрегатов в камере при сильном разбавлении крови воспроизведена [56] при использовании в качестве антикоагулянта 3,8% раствора цитрата натрия. Число неагрегированных эритроцитов в крови, взятой у практически здоровых испытуемых, составило от 43 до 60%. Как и в упоминавшейся работе [4], обнаруживались агрегаты в форме коротких неразветвленных цепочек из нескольких эритроцитов.

Гидродинамические условия формирования агрегатов при реализации методов данной группы следующие. В смеси эритроцитов с большим объемом плазмы агрегаты образуются в соответствии с интенсивностью размешивания (встряхивания), причем даже в этих условиях возможна перестройка агрегатов. Это видно из экспериментов с использованием отмытых эритроцитов [56], не образующих агрегатов до тех пор, пока не добавлена плазма. Если такие эритроциты поместить в узкий канал смесителя, а затем насасыванием вытеснить их в большой объем плазмы, то агрегаты формируются, причем тем большие, чем выше концентрация фибриногена. Далее, однако, происходит какое-то неопределенное воздействие на агрегаты при переносе крови из контейнера, где она подвергалась агрегированию, в камеру или на стекло для микроскопии.

Суспензия
тарных
полнито
агрегат
ровых
агрегат
(см. р
сятков
(см. р

8.1.3. С

Для ви
была с
угольно
можно
териал
меньше
ростей
ностью
ки зат
10 мм,
38 мм
читель
участк

Вхо
этилен
инфуза
эритро
ки пос
шивает
по сеч
ветстве
ла кю
ти (γ
кювете
течени
межуд

Обр
моуголь
 $1/2$ его
составл
шо раз
лось пр
планимо

* Р
Инстит

Суспензия уже сильно разбавлена и вероятность эритроцитарных столкновений невелика, но полностью исключить дополнительные перестройки (преимущественно уменьшающие агрегаты) нельзя. В самом деле, при исследовании крови здоровых испытуемых методами данной группы обнаруживаются агрегаты, состоящие не более чем из 20 эритроцитов (см. рис. 8.1а), т. е. намного меньше, чем конгломераты из десятков и сотен клеток при микроскопии неразбавленной крови (см. рис. 8.1б, 8.4).

8.1.3. Оценка при микроскопии неразбавленной крови

Для визуальных исследований и микросъемки текущей крови была создана* проточная разборная кювета с каналом прямоугольного сечения, причем конструкция предусматривает возможность изменения толщины щели. Ниже представлены материалы, полученные при толщине щели 50 мкм, так как при меньшей толщине не обеспечивался бы нужный диапазон скоростей сдвига, ограничиваемый минимальной производительностью шприца-инфузатора [54], а большая толщина прокладки затруднила бы наблюдения. Ширина щели составляла 10 мм, объектив микроскопа располагался на расстоянии 38 мм от начала участка постоянного сечения щели, что значительно превосходит длину гидродинамического начального участка (см. раздел 15).

Входной штуцер кюветы с помощью толстостенной полиэтиленовой трубки (длиной 30 мм) соединялся со шприцем-инфузатором. Кровь использовалась однократно; суспензии эритроцитов в плазме приготавливались из свежей крови кошки после центрифугирования с гепарином. Непрерывно размещаемая в шприце кровь подавалась в кювету при средних по сечению кюветы скоростях 0,12, 0,24 и 0,51 мм/с, что соответствовало скоростям сдвига 14,29 и 61 с⁻¹ у покровного стекла кюветы при оценке по формуле для ньютоновской жидкости ($\gamma_w = 6U/h$, h — толщина кюветы). При пропускании по кювете каждой пробы делали фотоснимки: при стационарном течении на выбранной скорости и через фиксированные промежутки времени после остановки потока.

Обработка отпечатка начиналась с выделения границ «зачетного» прямоугольного участка, занимающего всю центральную зону отпечатка (около 1/2 его площади). Площадь кюветы, соответствующая зачетному участку, составляла 260 × 170 мкм². Число одиночных эритроцитов, их число в хороших различных цепочках и в не слишком плотных агрегатах подсчитывалось прямым способом, а в случаях, когда визуальный подсчет не удавался, планиметрически определяли «эффективное» число эритроцитов в агрегате.

* Разработка лаборатории научно-исследовательской кинематографии Института физиологии им. И. П. Павлова АН СССР [130].

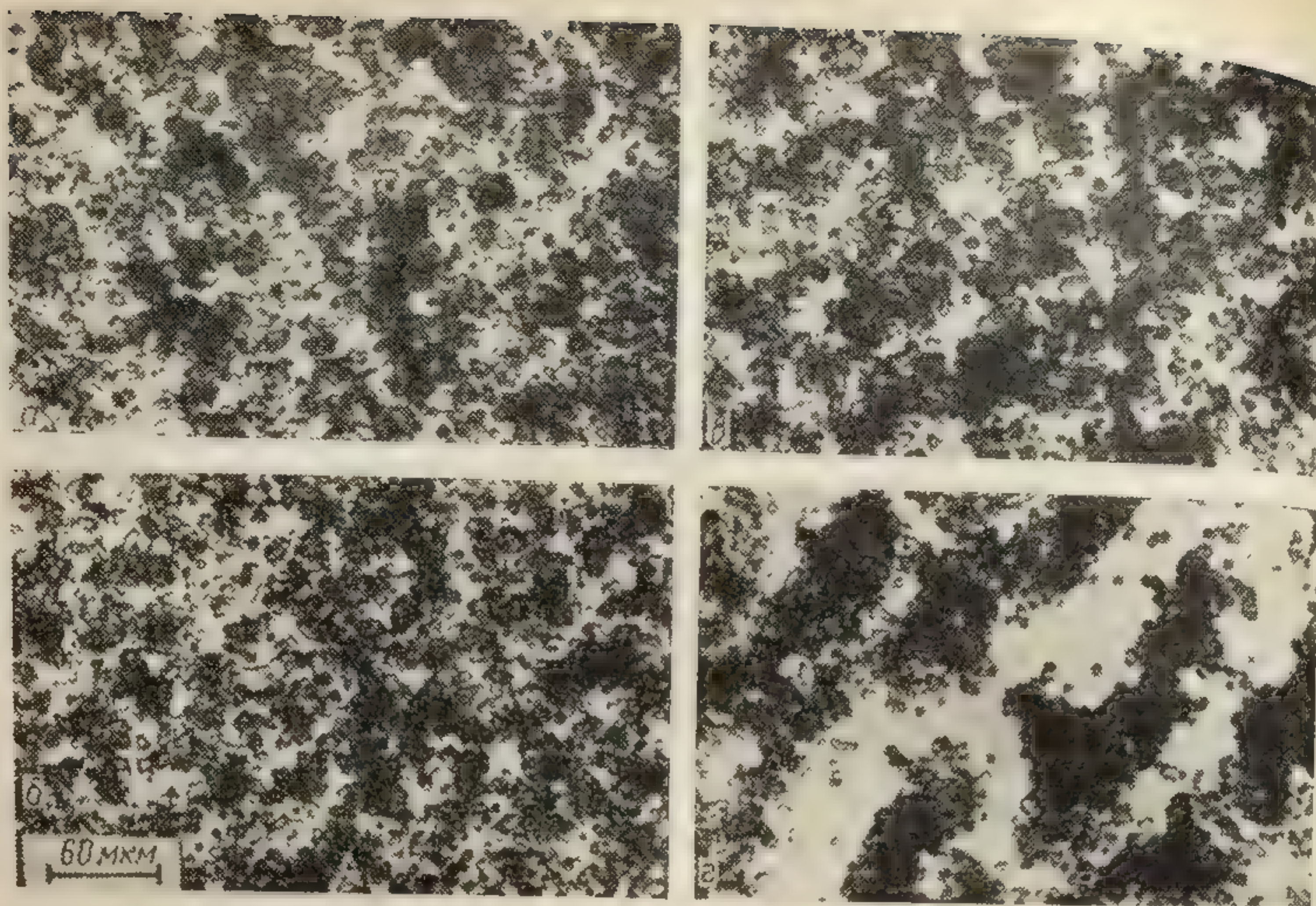


Рис. 8.2. Изменение агрегационной структуры крови кошки при остановке течения;

а-г — снимки при исходном течении и через 15, 30, 60 с после остановки [130].

Агрегаты разбивались на классы по количеству содержащихся в них клеток и подсчитывалось отношение числа эритроцитов, входящих в агрегаты и лежащих внутри прямоугольника, к общему числу эритроцитов в нем. Оценивая размеры агрегата по его проекции на отпечатке, естественно, нельзя было учесть третьего измерения (в глубину структуры).

Наблюдения показали, что движущаяся кровь содержит как и одиночные эритроциты, так и агрегаты. При малой скорости агрегатов много, иногда вся кровь движется как сплошная масса. Среди агрегатов всегда удается различить отдельные цепочки эритроцитов (монетные столбики), такие же цепочки в виде выростов отмечены на более крупных агрегатах, которые бывают как гомогенными (внутреннее устройство не различимо), так и структурированными. В последнем случае тело единого агрегата расчленяется, хотя и не вполне четко, на отдельные эритроциты или мелкие агрегаты.

Преобладающий размер агрегатов с ускорением потока уменьшается. После остановки шприца-инфузатора движение эритроцитов продолжалось, постепенно замедляясь, причем время «остаточного» движения колебалось от нескольких секунд до 3 мин. Поскольку расчетное время инерционного движения крови составляет доли секунды, и столь же быстро прекращается всякое макроскопическое движение узлов инфузатора, по-видимому, остаточное движение эритроцитов происходит из-за недостаточной жесткости гидравлической системы. В ходе этого медленного перемещения наблюдается слипание

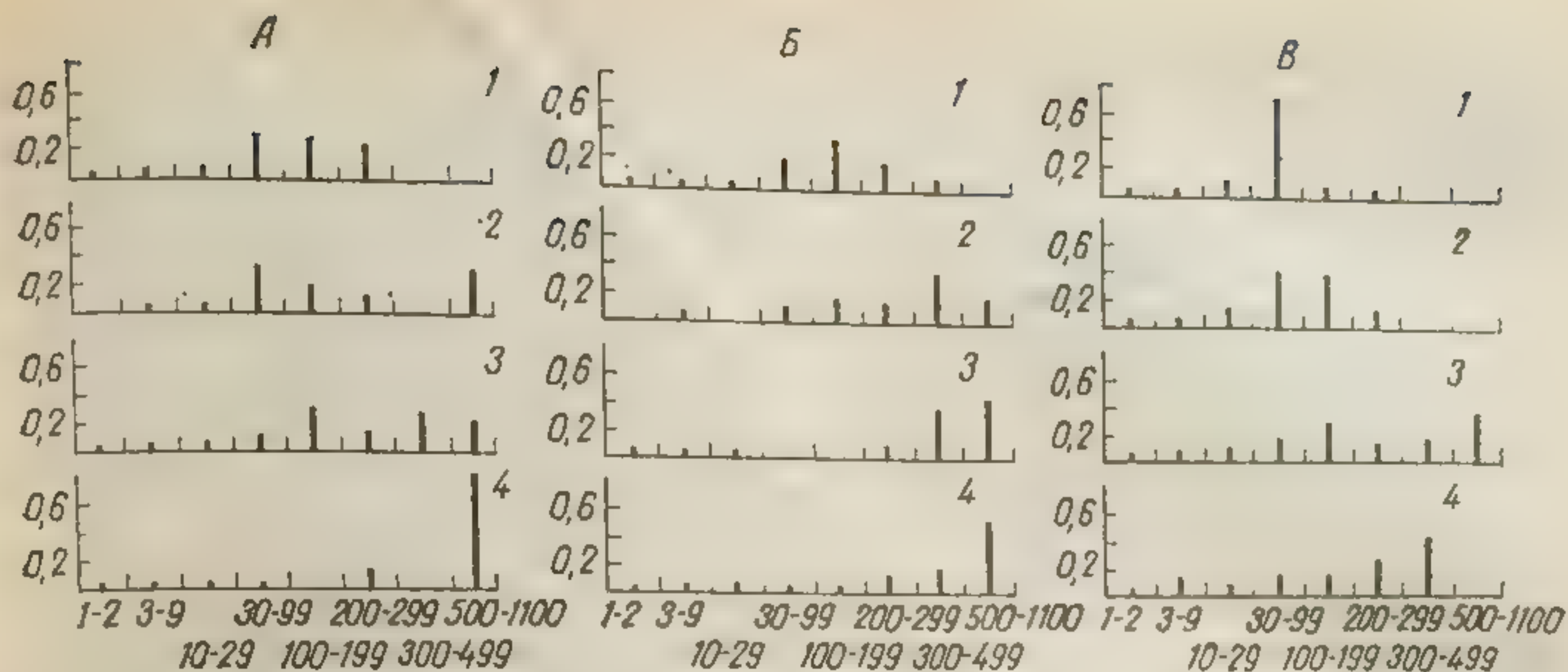


Рис. 8.3. Распределение эритроцитов по агрегатам разного класса при течении (1) и остановке потока (2-4).

По оси абсцисс — число эритроцитов в агрегате; по оси ординат — доля общего числа эритроцитов в агрегатах данного класса. Исходные скорости сдвига: А — 14 с^{-1} , Б — 29 с^{-1} , В — 62 с^{-1} .

частиц, что ведет к увеличению площади изображения, свободной от эритроцитов. Эта закономерность сохраняется при всех показателях гематокрита. Уменьшение концентрации эритроцитов сопровождалось уменьшением размеров агрегатов.

В процессе слипания не было обнаружено спонтанного хаотического движения эритроцитов и агрегатов. Агрегаты слипались после соприкосновения при их «остаточном» движении в направлении исходного потока, причем после остановки шприца-инфузатора движения агрегатов в других направлениях не наблюдалось.

На рис. 8.2 приведен эпизод остановки потока суспензии эритроцитов с $H=15\%$. Первый снимок сделан для установившегося потока при малой скорости сдвига у стенки (14 с^{-1}), следующие после остановки насоса.

На рис. 8.3 представлены результаты обработки фотоснимков, полученных в эксперименте с суспензией эритроцитов при $H=15\%$. Величины столбиков характеризуют долю эритроцитов, входящих в агрегаты данного класса и лежащих внутри «зачетного» прямоугольника, по отношению к общему числу эритроцитов в нем. После остановки потока начинается укрупнение агрегатов, в результате чего преобладающее большинство эритроцитов оказывается в классе агрегатов, содержащих несколько сотен клеток.

Сопоставление структур агрегатов при разных скоростях исходного установившегося течения (см. рис. 8.3) обнаруживает, что с уменьшением скорости сдвига класс, включающий основную долю частиц, сдвигается в сторону более крупных агрегатов. При невысоких скоростях сдвига ($14 \div 29 \text{ с}^{-1}$) преобладают классы широкого диапазона — от 30 до 300 клеток,

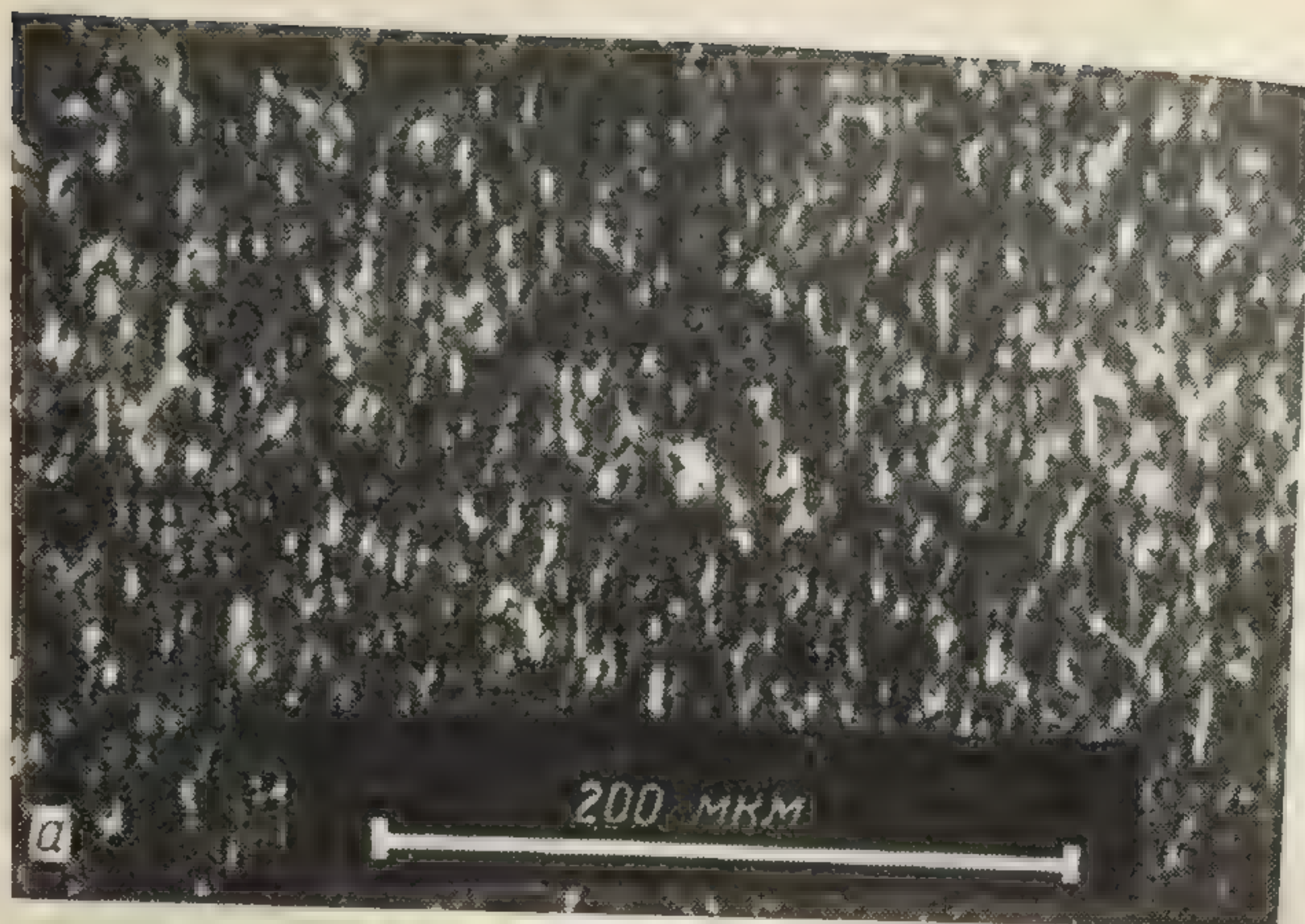


Рис. 8.4. Течение (а) и остановка (б) потока крови человека при $H=40\%$; шкала — 200 мкм.

а при более значительной скорости сдвига (62 с^{-1}) лишь небольшая часть агрегатов относилась к классам, содержащим более 100 эритроцитов. Доля агрегатов в 30 эритроцитов и меньше практически не меняется при изменении скорости потока.

На донорской крови [56] при показателе гематокрита 20 и 40% и при использовании лампы-вспышки, обеспечивающей длительность выдержки $\leq 0,0002\text{ с}^{-1*}$, как и в экспериментах

* Устройство сконструировано и изготовлено И. В. Сергеевым в лаборатории физиологии кровообращения Института физиологии им. И. П. Павлова АН СССР.

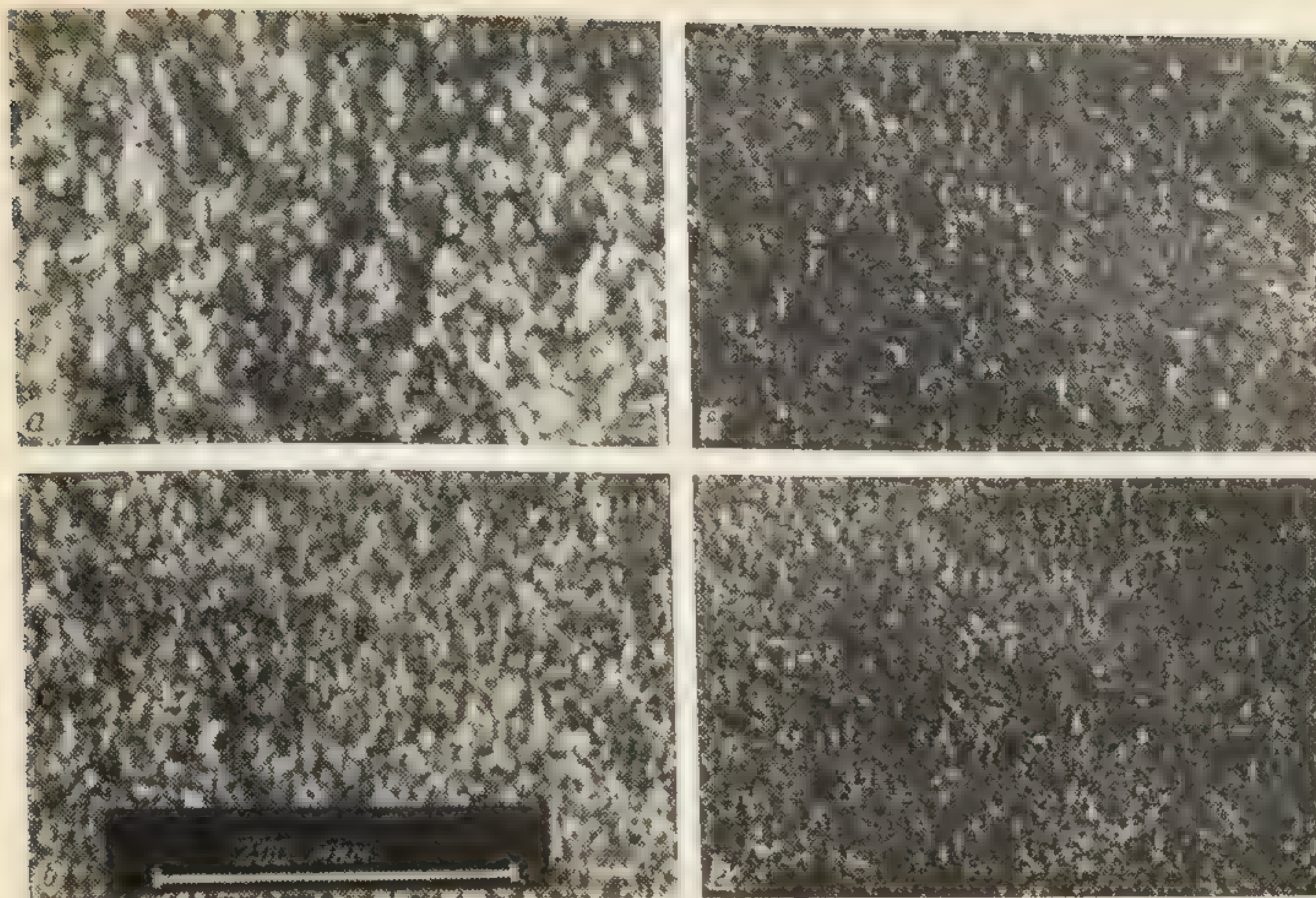


Рис. 8.5. Течение и остановка крови (с добавками, выключающими агрегацию) человека (а, б) и козы (в, г) при $H=20\%$ (нативная кровь) [56]; шкала 200 мкм.

с кровью кошек, быстрое течение (рис. 8.4) сопровождалось признаками полной дезагрегации: на снимках равномерно чередовались мелкие округлые участки большой оптической плотности (эритроциты) с малыми прозрачными зонами («чистая» плазма). Уже через 5 с после остановки потока обнаруживается стремление к сгущению эритроцитарных конгломератов и к увеличению плазменных зон, что еще более проявляется через 20 с после остановки. Через 90 с (см. рис. 8.4) образуются мощные «тяжи» связанных друг с другом массивных эритроцитарных агрегатов, разделенных обширными зонами чистой плазмы.

При введении добавок, вызывающих сфероэхиноцитоз, описанные микрофотографические признаки агрегации больше не выявляются (рис. 8.5): агрегация прекращается. Подобно этому микрофотографических признаков агрегации не было в бычьей и козьей крови (см. рис. 8.5), для которых вообще характерно отсутствие агрегации.

Изложенные результаты в ряде важных черт совпадают с данными исследований других авторов. Микрофотографический материал был получен (но количественно почти не обработан) в экспериментах с прозрачным вискозиметром конус-ботан) в экспериментах с прозрачным вискозиметром конус-плоскость [233, 517, 518, 524]. Прозрачный вискозиметр позволяет надежно микроскопировать кровь только в центральной зоне вискозиметрической щели (вблизи вершины конуса), тол-

щина которой не превышает 10 мкм. Следовательно, в микро-скопируемой зоне вискозиметра не могло быть агрегатов, форма которых отличалась от одиночных цепочек и которые составляли большинство в крови, текущей по более глубокой камере [130]. Зато работа с прозрачным вискозиметром, течения в котором более простые, чем в опытах с проточной камерой, установила, что при $\gamma = 46 \text{ с}^{-1}$ все агрегаты, наблюдаемые в центре щели, представляют собой цепочки до 15 мкм длины. При фотографировании эритроцитов в прозрачном вискозиметре с соосными цилиндрами [579] полная дезагрегация зарегистрирована при $\gamma_w = 100 \text{ с}^{-1}$, а агрегаты при меньших скоростях сдвига всегда имели вид монетных столбиков или сетей из них. В проточной кювете этого не было даже при $\gamma_w = 140 \text{ с}^{-1}$, поскольку при пуазейлевском течении скорость сдвига меняется по поперечному сечению кюветы от нуля в центре кюветы до максимального значения у ее стенки. Поэтому в центре кюветы существенные по величине агрегаты могли находиться даже при течении с высокими скоростями сдвига у стенки. В последнее время авторы работ с прозрачным вискозиметром пытаются разделять агрегаты по их форме и по сдвиговой прочности на нормальные и патологические. Основной новый факт, выявленный при прямой микроскопии агрегатов [517, 525], состоит в следующем. К суспензии эритроцитов добавлялись белки: α_2 -макроглобулин ($\alpha_2\text{M}$), IgM и фибриноген в массовой концентрации выше 0,2%. Состояние $\alpha_2\text{M}$ -макроглобулинемии сопровождается агрегированием эритроцитов бок-в-бок, т. е. боковыми поверхностями торцов (*clump*-агрегация). IgM и фибриноген вызывали «нормальную» агрегацию в виде двухмерной сети монетных столбиков, а IgG агрегации вообще не вызывал. Декстран с молекулярной массой менее 110 000 давал нормальную агрегацию, а более тяжелый — патологическую. Под микроскопом обнаруживалось, что при сдвиге нормальные и патологические агрегаты ведут себя различно. Нормальные — распадаются, а патологические — уплотняются, превращаются из столбиков в глыбки, «завязываются в узлы».

Правда, трехмерность агрегатов обнаруживается и в условиях, которые едва ли можно считать патологическими [130], и, видимо, является просто количественным эффектом, физически неизбежным при достаточном укрупнении агрегатов, чем бы оно ни вызывалось.

8.1.4. Оценка при фотометрическом исследовании

При агрегации обнаруживается образование и увеличение зон чистой плазмы. Одновременно усиливается оптическая плотность зон, занятых уплотняющимися агрегатами, но неском-

пенсированность влияния этих эффектов на общую прозрачность крови позволяет измерять в ходе агрегации изменения суммарного фотометрического сигнала. Более подробному рассмотрению этих методов посвящен раздел 10.

8.2. Механизм агрегации

Из экспериментов выяснилось, что для осуществления агрегации необходимо присутствие фибриногена [437], а экспоненциальное уравнение возрастания размера агрегатов при повышении его концентрации C_f по форме и по величине коэффициентов совпадает с уравнением, описывающим зависимость вязкости суспензии от C_f [222]. Отсюда следовало, что адсорбция фибриногена на эритроцитах обуславливает формирование мостиков, которые их связывают. Аналогичные эксперименты с тяжелым декстраном (молекулярная масса 375 000), который воспроизводил влияние фибриногена, и декстраном с более короткими молекулами (72 000), который слабее вызывал агрегацию, привели к представлению о зависимости формирования мостика от молекулярной массы агента, вызывающего агрегацию [222].

Важнейшей предпосылкой для этого вывода были результаты ультрамикроскопического исследования эритроцитарных конгломератов (по-видимому, необратимых агглютинатов) в условиях, когда конгломерация вызывалась добавлением к крови положительно заряженных молекул полилизина [379]. На электронограммах регистрировались мостики, т. е. тяжи молекулярных групп полилизина поперек межклеточных щелей. При длине молекулы полилизина 72 нм средняя ширина щели составляла 60 нм, а при длине молекулы в 11 нм щель не превышала 8 нм.

Исследование «обратимых» эритроцитарных агрегатов заключалось в том, что в сильно разведенной крови оценивался индекс агрегации и этот показатель сопоставлялся с электронограммами [217, 218, 357]. Нормальные эритроциты не образовывали агрегатов в солевом изотоническом растворе и в растворах декстрана с молекулярной массой 20 000 (декстран-20). Едва заметная агрегация наблюдалась в растворе декстрана-40, но только при весьма значительной массовой концентрации (3—4%). Декстран-80 вызывал резкую агрегацию при концентрации менее 4%, но дальнейшее повышение его концентрации вызывало дезагрегацию. После снижения поверхностного заряда эритроцитов нейрамидазой они не агрегировались в физиологическом растворе, но агрегация возникала при прибавлении декстрана-20 уже в массовой концентрации выше 3%. Сильная агрегация была при добавлении декстрана-40 и декстрана-80. Вторичная дезагрегация при декстране-80 после инкубации с нейрамидазой не возникала.

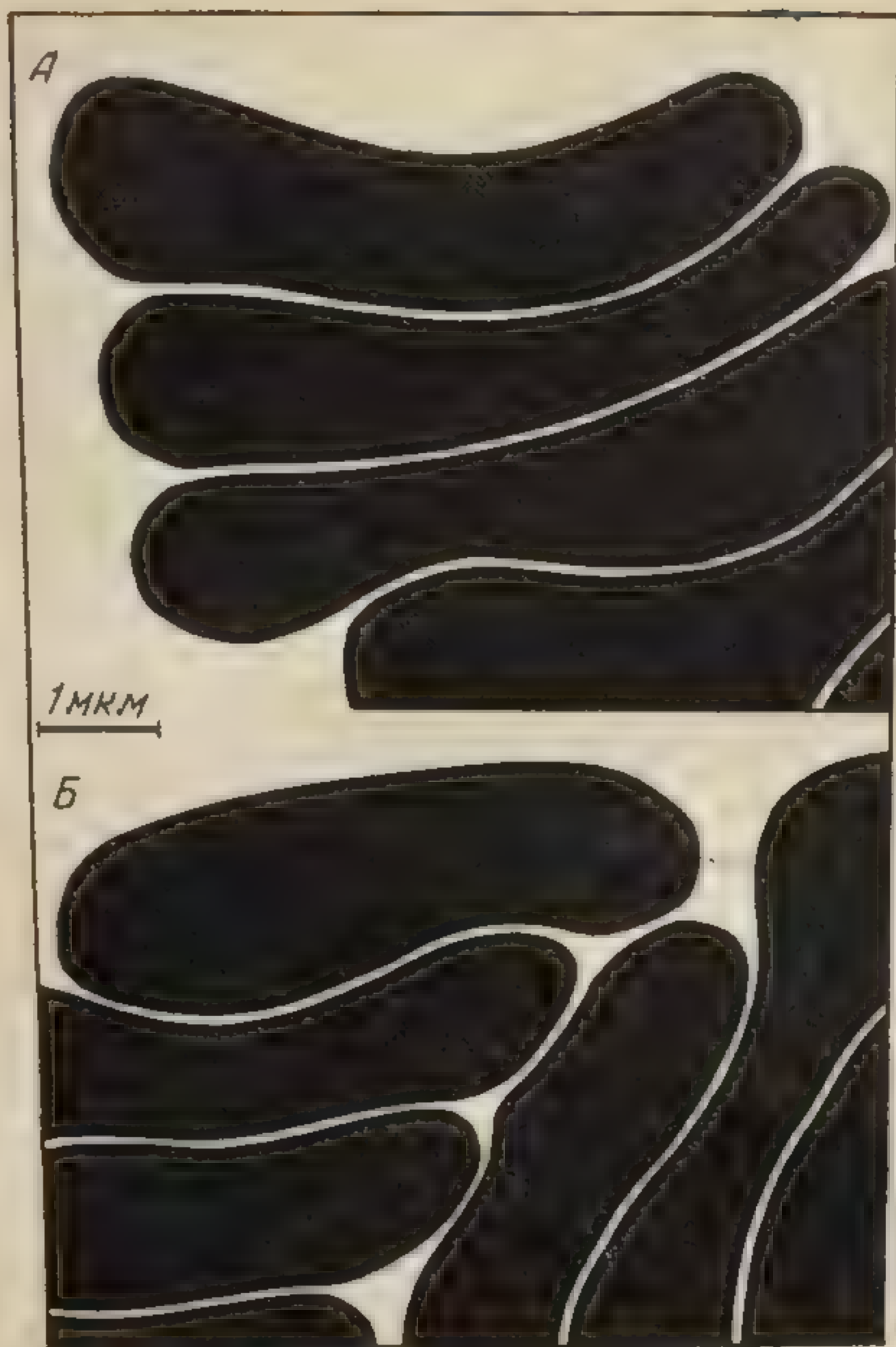


Рис. 8.6. Схема электроннограммы агрегата из нормальных (А) и обработанных нейрамидазой (Б) эритроцитов.

Электронно-микроскопическое исследование тончайших срезов монетных столбиков при увеличении $\times 4-15 \cdot 10^3$ выявило (рис. 8.6) параллельность поверхностей прилежащих эритроцитов и постоянное межэритроцитарное расстояние при агрегации, вызываемой декстраном и фибриногеном [218, 220]. Для фибриногена расстояние между эритроцитами составляло 25 нм, для декстрана-20 (в обработанных нейрамидазой эритроцитах) — 16 нм, для декстрана-40 — 19 нм, а для декстрана-80 — 22 нм. Отсюда был сделан вывод, что межклеточное расстояние при агрегации эритроцитов перекрывается одним слоем адсорбированных свои-

ми концами молекул декстрана или фибриногена.

Исследование баланса сил, причастных к осуществлению агрегации и сдвиговой дезагрегации эритроцитов [218, 220], основано на предположении о конкуренции между силами в макромолекулярных мостиках и электростатическим отталкиванием. Чистая «сила агрегации» определяется как $F_a = F_v - F_e - F_s$, где F_v — сила в мостиках, F_e — сила электростатического отталкивания и F_s — сдвиговая сила, вызывающая дезагрегацию в потоке. Поскольку мостиковые связи формируются адсорбцией макромолекул на поверхности эритроцитов, то F_v зависит от силы в одиночном мостике, числа мостиков на молекулу и числа мостиковых молекул на пару эритроцитов.

Электростатическая сила отталкивания между параллельными заряженными поверхностями пропорциональна площади, поверхностному заряду, зависящему от ионной концентрации в среде, и экспоненциально убывает с ростом отношения расстояния между поверхностями эритроцитов к толщине двойного ионного слоя [217]. Оценки показали, что при меж-

клеточном расстоянии около 20 нм отталкивающая сила нормально заряженных эритроцитов имеет порядок $0,01 \text{ Н/м}^2$, тот же, что для сдвиговых напряжений при малых скоростях сдвига менее $\dot{\gamma} = 1 \text{ с}^{-1}$. И сама сила F_a должна в нормальных условиях тоже быть порядка 10^{-2} Н/м^2 в расчете на единицу площади контактирующих поверхностей (см. также [339]).

Теория мостикового механизма агрегации макромолекулами предусматривает зависимость агрегации от природы полимера и от добавления других веществ. При положительном заряде макромолекул (полилизин) поверхностная адсорбция происходит из-за электростатического притяжения. При нейтральном (декстран) и отрицательном (фибриноген) заряде адсорбция обуславливается более слабыми водородными и ван-дер-ваальсовыми связями. Нельзя исключить, что мостики из молекул различной природы закрепляются в разных участках мембраны, а молекулам декстрана и фибриногена нужна более значительная концентрация, чтобы вызвать эффективное связывание эритроцитов, чем молекулам полилизина. Это подтверждено и прямыми сопоставлениями (рис. 8.7).

Таким образом, собственно агрегация, или слипание эритроцитов, сблизившихся на расстояние, не превышающее 25 нм, обусловлена мостиковым механизмом, а предшествующее сближение эритроцитов имеет гидродинамическую природу. Действительно, выше уже приведены наблюдения [130], согласно которым после остановки шприца-инфузатора движение эритроцитов и агрегатов в направлениях, не совпадающих с направлением исходного течения, отсутствует, как отсутствует и вращение частиц в неподвижной среде. В покоящейся крови сохранялись в свободном состоянии одиночные эритроциты и мелкие агрегаты. Предположение о сближении эритроцитов вследствие гидродинамических воздействий подкрепляется тем [233], что медленные сдвиговые течения ($\dot{\gamma} \leq 0,1 \text{ с}^{-1}$) способствуют собиранию эритроцитов в монетные столбики, тогда как при более значительных ($> 1 \text{ с}^{-1}$) скоростях сдвига агрегаты разрушаются.

Сближение эритроцитов в различных течениях происходит по-разному. Поэтому и агрегация различается по видам: в регулярном сдвиговом потоке, при остаточном движении в микроскопической кювете, при оседании эритроцитов, при ультразвуковых колебаниях (см. раздел 14.2) и т. п.

В неподвижной крови, т. е. при отсутствии сдвиговых напряжений, сила, развиваемая адсорбированными на эритроцитах полимерами, достаточна, чтобы вызвать перемещение и деформации эритроцитов, сблизившихся на расстояния меньше 25 нм. После случайного контакта двух клеток одна из них может в течение 30—40 с «втаскиваться» на другую без существенного изменения формы и без вращения мембраны. Ско-

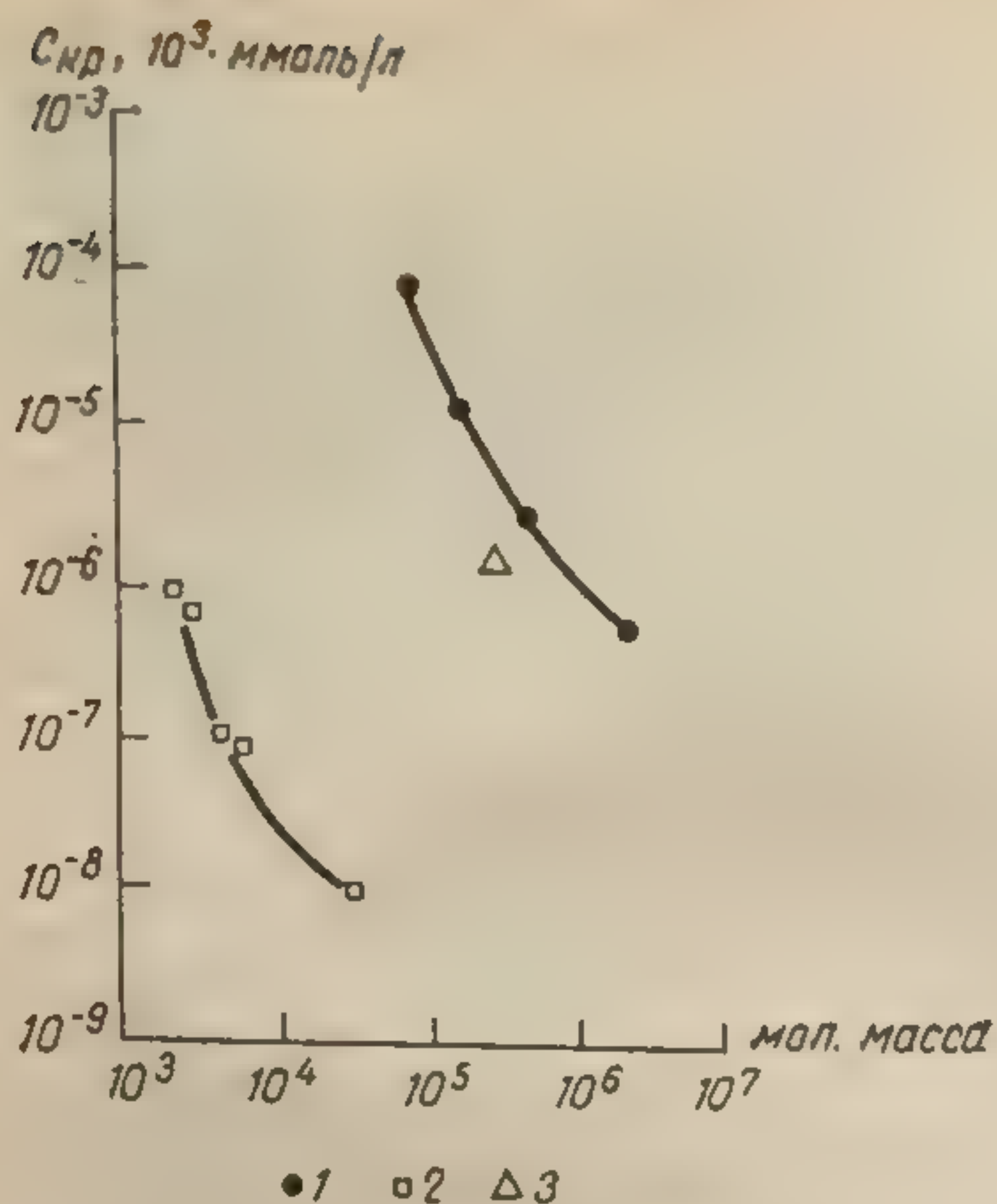


Рис. 8.7. Зависимость минимальной концентрации макромолекул $C_{кр}$, необходимой для агрегации:

1 — декстраны, 2 — полилизины, 3 — фибриноген [212].

рость этого перемещения максимальна при половинном взаимном перекрытии [301]. Когда кровь характеризуется повышенной СОЭ или когда в качестве агрегирующего агента используется поливинилпирролидон (молекулярная масса 360 000), область соприкасающихся клеток вначале сокращается, затем клетки изгибаются и поднимаются своими краями без видимого наползания, формируя дуплет за 10—30 с (*cresting*). Наблюдалось также «наползание» дуплета на одиночную клетку с образованием столбика из 3 эритроцитов; могут формироваться и более сложные по структуре агрегаты. Увеличение жесткости эритроцитов воздействием глутаральдегида приводило к потере способности образовывать дуплеты. «Старые» эритроциты с уменьшенной деформируемостью мембраны имели ослабленную способность к наползанию [532].

В условиях проточной микрокамеры с прямоугольным каналом монетный столбик-дуплет, образовавшийся в неподвижной эритроцитарной взвеси с декстраном-70, сохранялся при $\tau < 10^{-3}$ Н/м². При увеличении напряжения верхний эритроцит начинает сползать с нижнего, но при остановке течения вновь на него наползает. Для 50% дезагрегации были необходимы в этих условиях сдвиговые напряжения порядка 0,025 Н/м², а при $\tau = 0,05 \div 0,1$ Н/м² все агрегаты всегда разрушались [220].

Сближение эритроцитов не всегда приводит к их слипанию; часто после этого в сдвиговом потоке происходит (за счет гидродинамических сил) поворот «мнимого» дуплета, так что возникает поперечная составляющая скорости каждого из эрит-

роцитов, дающая вклад во флюктуационное движение. После поворота эритроциты вновь расходятся [316]. Это позволяет отличить агрегаты, которые целиком деформируются и вращаются в потоке, от близко расположенных, но неслипшихся эритроцитов.

8.3. Влияние некоторых химических факторов на агрегацию

Все эксперименты, расшифровывающие механизм агрегации, включали применение веществ, причастных к системе мембрана-мостики. Теперь следует расширить список таких веществ и классифицировать их.

8.3.1. Ионный состав среды

При резком повышении общего осмотического давления плазмы происходит сморщивание эритроцитов, что выключает их агрегационную способность. Уменьшение ионной силы раствора, содержащего эритроциты, замещением хлористого натрия глюкозой, ослабляет декстрановую агрегацию нормальных эритроцитов, но не влияет на агрегацию, происходящую после обработки их нейрамидазой [357]. Это обусловлено ростом электростатической силы отталкивания эритроцитов (снижается экранирующий заряд контрионной оболочки или увеличивается толщина электрического двойного слоя). В соответствии с этим бивалентные катионы кальция, магния и бария, замещающие вдвое большее число ионов натрия, усиливают агрегацию нормальных эритроцитов, но не влияют на агрегацию эритроцитов, обработанных нейрамидазой [357]. Даже эритроциты быка, неспособные к агрегации в обычных условиях, дают агрегацию (правда, слабую) при очень низкой солености раствора [390]. Все это связано либо с изменениями, либо с невозможностью изменить поверхностный заряд эритроцитов (последнее — после того, как он практически выключен нейрамидазой).

Диализ эритроцитарной суспензии изотоническим раствором маннитола или сорбитола, свободным от электролитов [589], показал, что по мере снижения ионной силы среды происходит уменьшение деформируемости эритроцитов и увеличение заряда; сдвиговая прочность агрегатов вначале снижалась, но затем происходило изменение морфологии агрегатов (от сетчатых двумерных к бесформенным трехмерным) и наблюдалось увеличение их прочности, так что при $\dot{\gamma} = 460 \text{ с}^{-1}$ агрегаты распадались не полностью. Даже эритроциты в сыворотке при этом приобретали способность агрегировать и лишь отсутствие коллоидов в среде предотвращало агрегацию. Поскольку вязкость плазмы и растворов альбумина воз-

растали при уменьшении ионной силы, следовало предположить, что данное воздействие приводит к укрупнению молекул-мостиков, что и было подтверждено хроматографически. Таким образом, при сильном уменьшении солености среды агрегирующий эффект появления более мощных высокополимерных мостиков преобладает над дезагрегирующим («мембранным») влиянием электростатического отталкивания.

Уменьшение ионной силы раствора может моделироваться простым добавлением к среде неионизируемых растворимых веществ. Так, декстраны, образующие мостики при модельной агрегации, вызывают увеличение ζ -потенциала эритроцитов. В этом отношении дезагрегирующее влияние фактически является эффектом уменьшения ионной силы раствора, так как высокие концентрации адсорбированных на эритроцитах декстранов уменьшают концентрацию воды и электролитов в окружающем клетку микрообъеме. Отсюда следует, что вторая часть в кривых зависимости агрегации от концентрации декстрана есть его дезагрегирующий эффект [530], тогда как начальная часть кривых — усиление агрегации — соответствует увеличению числа мостиков, пропорциональному концентрации декстрана. Аналогичные данные дает исследование декстранов различной молекулярной массы [217, 589].

8.3.2. Поверхностно-активные вещества

Наиболее известные катионные поверхностно-активные вещества (бутират натрия, гидрохолат натрия) при добавлении к крови вызывают деформацию эритроцитов, появление шипиков на их оболочках и в итоге — гемолиз. При этом выключение агрегации является суммарным следствием многих дестабилизирующих мембрану эффектов [305].

Синтетические неионные полиоксиэтиленовые детергенты (например, препараты серии *pluronic* F_{38} , F_{68}) действуют не столь резко. Например, детергент F_{38} не влияет на агрегацию эритроцитов. Детергент F_{68} имеет биполярные молекулы (молекулярная масса 8350) с двумя гидрофильными группами (полиоксиэтилен) на концах и гидрофобным центром (полиоксипропилен). Его влияние на эритроцитарную мембрану усиливает гидратацию мембраны и ослабляет ван-дер-ваальсовы связи [546]. Соответственно F_{68} затрудняет адсорбцию молекул, дающих мостики, и подавляет агрегацию эритроцитов и тромбоцитов [331] декстраном или фибриногеном [163].

8.3.3. Вещества из группы витамина P

Эффект обнаружен при испытании производного глюкозида кверцитрина, называемого рутином. Испытывавшееся вещество (0-1- β -гидрооксиэтил-рутозид) угнетало в пробах крови агрега-

цию эритроцитов
фибриногена
· 10⁻⁵ моль

8.3.4. О в

Еще в 1971
тов назыв
поверхност
риновых ос
изводные
щенные ам
различного
(производ
антисерото
тичные пре
лоты, разл
сосудорас
противома
нин и асп
спирты и
зенки, ли
С немалой
ление стан
гацию эри
жит то, ч
различных
ниях сход
современн
531], подч
клеток, эр
на них *in*
кологичес
дифильны
бкое рас
дит к изм
ионов и ра
убеждают
агрегации
Анализ
агентов, э
редственно
веществ в
спонтанно
центрации
когда кон
фолипидо
ства в «

цию эритроцитов. Полное подавление агрегации, вызываемой фибриногеном, наблюдалось при концентрации $(5 \div 7,5) \cdot 10^{-5}$ моль/м³ [581, 583].

8.3.4. О возможности влияния других веществ

Еще в 1971 г. [51] в качестве ингибиторов агрегации тромбоцитов назывались следующие агенты: связывающие кальций, поверхностно-активные, производные аденозина и других пуриновых оснований, метилксантины (в том числе кофеин), производные пиримидина и гуанидина (в том числе альфа-замещенные аминокислоты), адреноблокаторы и симпатолитики различного химического строения, психотропные препараты (производные имизина и фенотиазина), антигистаминные и антисеротониновые, местные анестетики, третиные и четвертичные производные аммония, производные никотиновой кислоты, различные препараты (антиаритмические сердечные, сосудорасширяющие, фибринолитические и их антагонисты, противомаларийные и противовоспалительные, в том числе хинин и аспирин, гормональные), а также производные фурана, спирты и эфиры, фенолы, экстракты из ткани легких и селезенки, линоленовая кислота, льняное и кукурузное масло. С немалой вероятностью можно прогнозировать, что перечисление станет правомочным и для веществ, влияющих на агрегацию эритроцитов. Основанием для такого предсказания служит то, что закономерности строения и функционирования различных биологических мембран в существенных проявлениях сходны. В книге [50] эта идея изложена наиболее ярко, а современное развитие ее представлено в обзорах [36, 79, 480, 531], подчеркивающих сходство между мембранами нервных клеток, эритроцитов (и бактерий) применительно к влияниям на них *in vitro* веществ из самых разных химических и фармакологических групп. Важно, что практически все эти вещества гидрофильны и могут вызывать в мембране более или менее глубокое расщепление липидно-белковой структуры, что приводит к изменениям ее проницаемости, нарушениям транспорта ионов и расстройствам постоянства клеточного состава, и как убеждают опыты с веществом F₆₈ [163, 331], — к ослаблению агрегации.

Анализ показывает [531], что, за исключением некоторых агентов, экстрагирующих холестерин и фосфолипиды непосредственно из мембраны, многочисленные из указанных выше веществ в небольшой концентрации защищают эритроциты от спонтанного или гипоосмотического гемолиза. Высокие же концентрации этих веществ необратимо повреждают эритроциты, когда концентрация достигает 1 молекулы на 5 молекул фосфолипидов. Внедряясь в липидный слой мембраны, эти вещества в «полугемолитических» концентрациях увеличивают

площадь мембраны эритроцитов (и нервных клеток) примерно на 2—3%, причем это увеличение в 10 раз больше площади, непосредственно занятой внедрившейся молекулой. Этот эффект «флюидизации мембраны» связывают с увеличением внутренней свободы молекул.

Флюидизация, если она не сопровождается повышением модуля упругости в диапазоне докритических деформаций (см. раздел 4.2.1.3), повышает критический объем клетки, при достижении которого в ходе гипоосмотического набухания происходит гемолиз. По-видимому, флюидизация мембраны может защищать эритроциты и от сдвигового гемолиза (раздел 19.2). Усиливающее влияние ряда упоминавшихся веществ на деформируемость эритроцитов уже выявлено экспериментально (см. раздел 7.3). Новые исследования с применением указанных веществ внесут дополнения к сведениям о механизме агрегации.

8.4. Кинетика агрегации форменных элементов

В текущей или неподвижной крови одновременно могут существовать агрегаты, довольно сильно отличающиеся своими размерами (см. 8.1), поэтому общей числовой концентрации N и среднего размера агрегатов \bar{w} может быть недостаточно для описания такой системы.

Обычно агрегаты классифицируют по числу содержащихся в них «элементарных» частиц и рассматривают числовую концентрацию агрегатов каждого класса. Вводятся параметры n_j , представляющие собой число агрегатов из j частиц, содержащихся в единице объема. Очевидно, что выполняются следующие равенства:

$$N = \sum_{j=1}^{\infty} n_j, \quad H = \sum_{j=1}^{\infty} n_j w_j, \quad (8.1)$$

где w_j — объем агрегата, содержащего j эритроцитов. Кинетика слипания эритроцитов, как правило, описывается уравнениями Смолуховского [12] (о применении для крови см. [385, 479]).

$$\dot{n}_j = \sum_{k=1}^{j-1} K(j-k, k) n_{j-k} n_k - 2n_j \sum_{k=1}^{\infty} K(j, k) n_k. \quad (8.2)$$

Здесь $K(j, k)$ — частота приводящих к слипанию столкновений агрегатов, содержащих j и k частиц. Первая сумма в правой части — увеличение n_j за счет слипания агрегатов, содержащих k и $j-k$ частиц, вторая сумма — уменьшение n_j вследствие слипания агрегатов этого класса с другими агрегатами. Уравнения Смолуховского выведены для описания коа-

гуляции капле и учитывают только слипание при двойных столкновениях. Более общие уравнения принимают во внимание еще и распад агрегатов [12]. В концентрированных суспензиях могут происходить многократные взаимодействия, в частности, для эритроцитарной суспензии тройные столкновения существенны при $H \geq 10\%$ [316]. Кроме того, в концентрированных суспензиях возможны обменные взаимодействия, в результате которых происходит перераспределение эритроцитов между агрегатами. В общем случае уравнения кинетики агрегации можно записать в виде [84]:

$$\dot{n}_i = \Gamma_{i(k)}^+ - \Gamma_{i(k)}^- + \Gamma_{i(f)}^+ - \Gamma_{i(f)}^- + \Gamma_{i(e)}^+ - \Gamma_{i(e)}^- - \frac{\partial j_x^i}{\partial x} - \frac{\partial j_y^i}{\partial y} - \frac{\partial j_z^i}{\partial z}$$

Здесь Γ_i — скорость изменения n_i за счет агрегационных процессов, индексы k, f, e соответствуют слипанию, распаду и обмену, верхние индексы \pm — возникновению и исчезновению агрегатов, содержащих i частиц. Последние три слагаемых в правой части добавляются в том случае, если существенна диффузия агрегатов (j^i — вектор диффузионного потока агрегатов из i частиц). Функции Γ_i состоят из слагаемых, соответствующих взаимодействиям различных кратностей всех возможных наборов частиц. При написании этих уравнений иногда полагают, что объем агрегата кратен объему «элементарной» частицы.

В некоторых случаях удобнее рассматривать непрерывное распределение агрегатов по объемам, при котором вводится функция распределения $f(v, t, \mathbf{r})$ (в сокращенной записи $f(v)$), такая, что $f(v)dv$ есть ожидаемое в единичном объеме пространства число агрегатов с объемами от v до $v+dv$. Здесь t — время, \mathbf{r} — вектор, указывающий положение точки в пространстве. Интегралы $N = \int_0^\infty f(v) dv$, $H = \int_0^\infty v f(v) dv$ выража-

ют числовую и объемную концентрации агрегатов [ср. (8.1)]. Вместо (8.2) для функции распределения записывается одно уравнение:

$$\dot{f}(v) = \sum \Gamma - \frac{\partial j_x(v)}{\partial x} - \frac{\partial j_y(v)}{\partial y} - \frac{\partial j_z(v)}{\partial z} \quad (8.3)$$

Выражения для функций Γ представляются в виде некоторых интегралов [84]. Уравнение типа (1.16) для общей концентрации агрегатов получают интегрированием уравнения (8.3) по v (либо суммированием уравнений системы (8.2)). Названные уравнения имеют общий характер и пригодны для описа-

ния, в частности, агрегации эритроцитов в крови, тромбоцитов и белков в плазме и т. д.

Конкретный вид функций агрегационного взаимодействия Γ зависит от природы слипающихся объектов и механизмов сближения, слипания и распада. Имеющихся сейчас данных [130, 233, 390, 521] недостаточно для получения этих функций для форменных элементов, хотя известно, что они зависят от концентраций агрегатов, их размеров, вязкости плазмы, скорости сдвига (интенсивности скоростей деформаций — в общем случае), критического напряжения, при котором происходит распад агрегатов. При учете захвата плазмы агрегатами вводится параметр, характеризующий ее захваченный объем. Вид функций взаимодействия установлен лишь для некоторых суспензий небиологической природы [12, 96, 508]. При анализе структуры функций, входящих в кинетические уравнения, могут оказаться полезными методы теории размерностей [93, 96]. Точные решения кинетических уравнений найдены для систем с идеализированными свойствами [12, 84]; более реалистические расчеты требуют применения ЭВМ. Значения некоторых параметров, входящих в функции взаимодействия, можно получить косвенными методами (см. разделы 10 и 11).

9. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ В ПОТОКЕ

9.1. Пристенные слои и приосевой эффект

9.1.1. Пристенный слой

При течении крови или суспензии эритроцитов с объемной концентрацией $H=10\div 50\%$ по длинным трубкам (диаметром менее 300 мкм) вблизи их стенок наблюдается тонкий слой с резко пониженной концентрацией эритроцитов (см. например, [76, 210, 318, 338]. По данным различных авторов, δ лежит в пределах $4\div 40$ мкм, причем связь δ с другими характеристиками течения не вполне ясна [181, 210]. Микрореологические эксперименты, в которых изучалось флюктуационное движение эритроцитов, показывают [316], что обмен эритроцитами между пристенным слоем и основным потоком происходит постоянно; граница пристенного слоя подвижна и в известном смысле условна.

Описана обратная зависимость δ от показателя гематокрита [338] ($\delta=6$ мкм при $H=10\%$ и уменьшается до 3 мкм при $H=50\%$). Для трубки с $2R_w=190$ мкм относительная толщина слоя δ/R_w увеличивается с ростом τ_w и затем снова убывает (рис. 9.1), исчезая при $\tau_w \approx 15$ Н/м² [247]. Сопоставление измерений для суспензий эритроцитов в чистой плазме ($H=$

Рис. 9.1. Зависимость относительной толщины пристенного слоя δ/R_w от приосевого напряжения τ_w для суспензий эритроцитов в плазме (по [247]).

$=25\div 30$ перосмо понижен агрегация личенине (38

В ви 0,4 и 1 м 25 и 100 кость 30 меньше кулярно [470]. С в разве

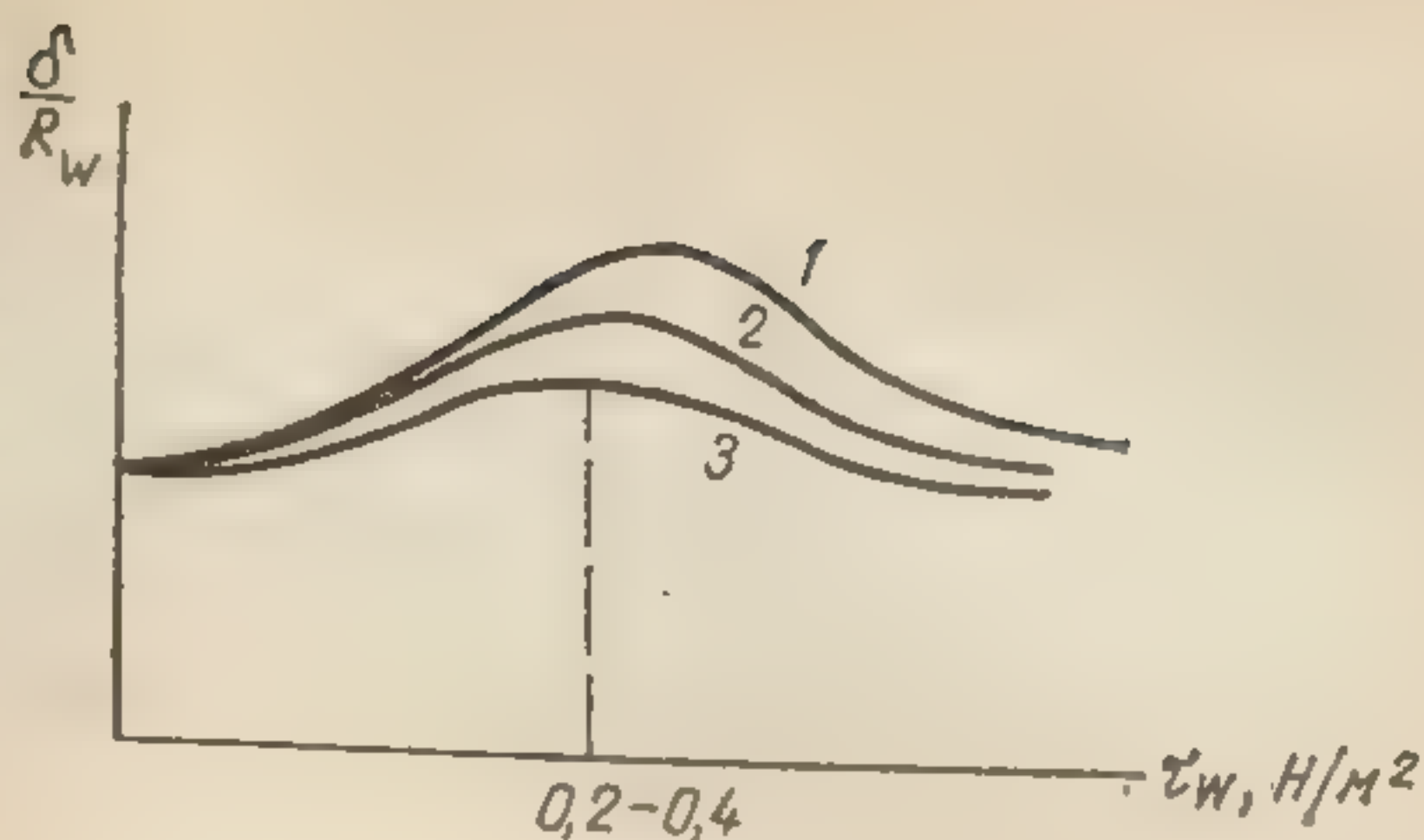
При более (см. 6.1

величин измерен рующи слоя и о прист 480]; су пензий

9.1.2. Д

Поскол больше эритро рость д римент [282, 4 τ_w/τ_{pl} τ_w/τ_{pl} тов в няя по 5*

Рис. 9.1. Зависимость от напряжения τ_w относительной толщины пристенного слоя δ/R_w в нормальной крови (1), при добавлении реомакродекса (2) и при гиперосмолярности плазмы (3) (по [247]).



$=25\div30\%$), в плазме с добавлением реомакродекса и в гиперосмолярной плазме, когда деформируемость эритроцитов понижена, а неньютоновость ослаблена, показывает, что агрегация и деформируемость эритроцитов способствуют увеличению толщины пристенного слоя [307], наибольшее значение (38 мкм) было при $\tau_w \approx 0,2-0,4$ Н/м².

В вискозиметрических течениях по капиллярам (диаметры 0,4 и 1 мм) и прямоугольным каналам (характерные размеры 25 и 100 мкм) при скоростях сдвига $\dot{\gamma} < 20$ с⁻¹ кажущаяся вязкость 30%-ных суспензий эритроцитов оказывалась в 2 раза меньше, если в растворе благодаря добавлению высокомолекулярного декстрана происходила агрегация эритроцитов [470]. Сходные данные получены при исследовании течения в разветвлении [469] (см. раздел 9.2).

Пристенные слои с пониженной вязкостью считаются наиболее вероятной причиной эффекта Фареуса-Линдквиста (см. 6.1.6). Вычисления толщины слоя по формуле (6.10) дают величины, близкие к нижним значениям δ ($\sim 5\div10$ мкм), измеренным непосредственно. Сходные оценки для пульсирующих течений предсказывают существование пристенного слоя и в этом случае (раздел 6.3). Дополнительные сведения о пристенных слоях в трубках приведены в работах [83, 178, 480]; статья [394] содержит данные о пристенном слое для суспензий теней.

9.1.2. Динамический гематокрит

Поскольку концентрация эритроцитов вблизи оси трубки больше, чем в пристенном слое, то средняя скорость движения эритроцитов по сосуду должна быть выше, чем средняя скорость движения плазмы. Это было доказано прямыми экспериментами с пропусканием крови по узким жестким трубкам [282, 416]. В трубках диаметром 6—10 мкм отношение $v_{эр}/v_{пл} \approx 1,3$, при еще большем уменьшении диаметра трубки $v_{эр}/v_{пл} \rightarrow 1$ [416]. Соответственно, время пребывания эритроцитов в трубке меньше, чем время пребывания плазмы, а средняя по сечению концентрация эритроцитов в крови, текущей

по трубке, ниже, чем в крови, вступающей в нее из приводящего канала (или в сливном резервуаре): $H' = H(1 - \delta/R_w)$, где H' — видимая средняя, а H — исходная концентрация. Этот эффект (эффект Фареуса) связан с движением крови и носит название динамического гематокрита [228, 307]. Различия между динамическим H' и статическим H показателями гематокрита должны сказываться именно в узких трубках, где отношение толщины пристенного слоя к радиусу достаточно велико (см. также [409]).

9.1.3. Приосевой эффект

При стационарном течении сильно разбавленной суспензии эритроцитов ($H \approx 0,1\%$) в длинной трубке происходит сосредоточение эритроцитов в узком кольцевом слое на расстоянии $\approx 0,6R_w$ от оси [76, 178]. В связи с тем, что кровь при показателях гематокрита $H > 10\%$ практически непрозрачна, невозможно установить наличие зоны пониженной концентрации эритроцитов вблизи оси (некоторые авторы предполагают, что она существует [559]). В опытах с модельными частицами [83] выяснено, что несовпадение геометрического центра частицы с центром масс, препятствующее ее вращению, приводит к исчезновению приосевой зоны. Единичные эксперименты указывают на то, что в пульсирующих течениях может образоваться несколько кольцевых скоплений эритроцитов — тем больше, чем выше частота.

9.2. Течения со сложной геометрией

Пристенные слои возникают при течении крови не только в трубках, но и в зазоре ротационного вискозиметра [438], вблизи мест вствлечения сосуда [287] и в окрестностях застойных зон [377].

9.2.1. Наблюдения за движением эритроцитов

Детальные наблюдения были проведены для трех типов застойных зон в трубках (рис. 9.2): в месте резкого расширения [377], за выступом на стенке [606] и вблизи разветвления [407]. В месте резкого расширения агрегаты со средним размером > 30 мкм имеют замкнутые траектории и не покидают застойной зоны, тогда как агрегаты меньшего размера и отдельные эритроциты выходят из застойной зоны в основной поток по траекториям в виде спирали. В застойной зоне возможен непрерывный рост эритроцитарных агрегатов благодаря частым столкновениям эритроцитов. При отсутствии агрегации и стационарном течении происходит полное вымывание эритроцитов из застойной зоны, так как нет пополняю-

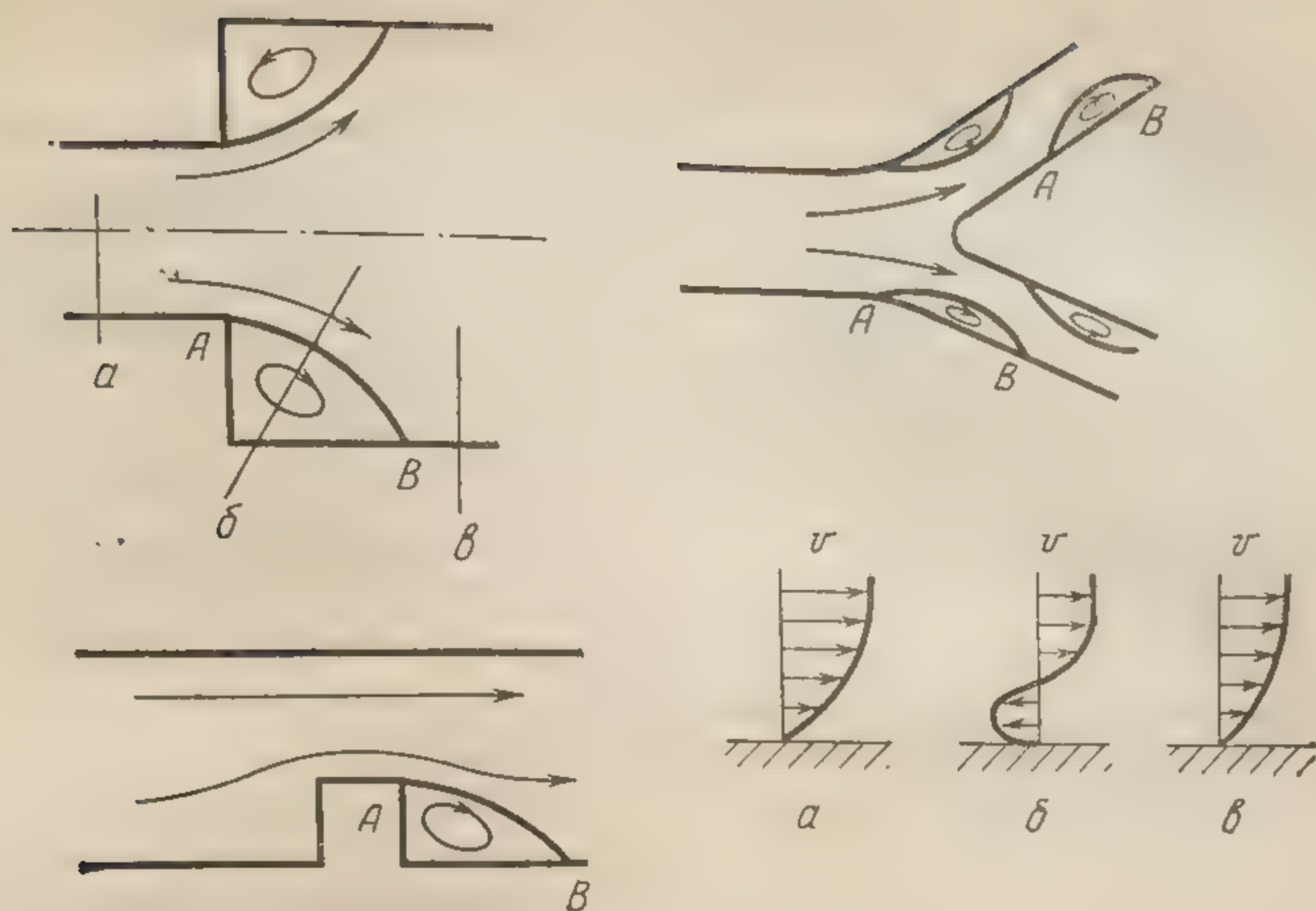


Рис. 9.2. Схемы застойных зон и профили скорости v .

A — точки отрыва потока; B — точки присоединения; a , $б$, $в$ — профили в соответствующих сечениях.

щего источника. При пульсирующем течении пополнение происходит на каждом цикле, так что всегда сохраняются одиночные эритроциты, но их концентрация ниже, чем в основном течении. Крупные агрегаты, находящиеся в центре застойной зоны, совершают медленное движение по круговой траектории в плоскости сечения трубки. Близкие результаты получены и для других типов застойных зон.

9.2.2. Разветвления

Пониженное содержание эритроцитов в пристенном слое ведет к тому, что концентрация эритроцитов в крови, содержащейся в боковых ветвях, должна быть ниже, чем в приводящем сосуде. Этот эффект, обозначаемый термином «ускользание плазмы» (*plasma skimming*) может иметь значение для распределения эритроцитов и плазмы между капиллярами в зависимости от соотношения скоростей кровотока в различных боковых ветвях.

В опытах [72] с пропусканием модельной взвеси по трубке, имеющей боковое ответвление под углом 90° к основному стволу при постоянстве объемной скорости потока изменяли концентрацию частиц в жидкости, поступающей в область разветвления. При наименьшей концентрации почти все частицы (до 98%) проходят по магистральной трубке, а при повышении концентрации частиц возрастала их доля в боковой ветви. Когда модельная взвесь пропусклась по симмет-

ричному Y-образному тройнику, концентрация частиц в ветви, где поток был выше, оказалась больше.

В экспериментах с пропусканием крови по вертикальному прямоугольному каналу толщиной $30 \div 200$ мкм с одной или двумя перпендикулярными боковыми ветвями [469], обнаружено различие показателя гематокрита в ветвях, если скорость потока в них отличалась или если геометрия ветвления приводила к неравному смешиванию крови из центральной области и из пристенного слоя приводящего канала. При T-образном ветвлении разница показателей гематокрита в ветвях составляла $H_1 - H_2 = K [1 - Q_2/Q_1]$ при отношении потоков в ветвях $0,17 < Q_2/Q_1 < 6$. Коэффициент K имеет смысл различия средних значений показателя гематокрита, подсчитанных в центральной области и по всему сечению. В более узких каналах эффект зависимости показателя гематокрита от скорости был сильнее, чем в широких каналах. Добавление высокомолекулярного декстрана, усиливающего агрегацию эритроцитов, увеличивало различие в показателях гематокрита H_1, H_2 .

9.3. Механизмы и теоретические модели

Названные в разделах 9.1 и 9.2 эксперименты, как и ряд других (см. главу 12), заставляют думать, что все наблюдаемые эффекты определяются комбинациями одних и тех же фундаментальных механизмов миграции эритроцитов.

Если предположить, что в движущейся и покоящейся крови механизм перераспределения эритроцитов заключается в их диффузии (наподобие молекулярной), то плазматический слой рано или поздно должен был бы исчезнуть, чего, однако, не происходит. Только конкуренция двух процессов, один из которых состоит в оттеснении эритроцитов от стенки, могла бы, в принципе, обеспечить существование пристенного слоя. В качестве конкурирующего с диффузией механизма предполагали и, по-видимому, справедливо наличие боковых сил, действующих на вращающийся и деформирующийся эритроцит (см. 7.4) и оттесняющие его в область с меньшей скоростью сдвига [76, 83, 93, 109, 462].

После обнаружения приосевого эффекта (см. 9.1.3), необходимо было объяснить, почему эритроциты «оттесняются» также и от оси трубки. Объяснение состояло в том, что расстояние $\approx 0,6R_w$ соответствует устойчивому положению взвешенной частицы, увлекаемой пуазейлевским течением, а основано оно на анализе уравнения движения частицы $m\dot{v}^p = f^p$, где f^p определено формулой (7.1) [26, 77].

Высказано также предположение, что поперечная к потоку диффузия частиц есть эффект, связанный с перестройкой профиля скорости поступающей жидкости (см. [598]).

9.3.1. Диффузия эритроцитов в покоящейся крови

Частица надмолекулярных размеров, помещенная в жидкость, как известно, находится в состоянии броуновского движения. Квадрат расстояния, на которое частица сместится и квадрат угла ее поворота в среднем растут пропорционально времени: $\overline{x^2} \sim t$, $\overline{\vartheta^2} \sim t$. С этим фактом связано введение коэффициентов броуновской диффузии — поступательной D и вращательной D_r :

$$D = \frac{\overline{x^2}}{2t}, \quad D_r = \frac{\overline{\vartheta^2}}{2t} \quad (9.1)$$

Для невзаимодействующих частиц сферической формы радиусом a , помещенных в жидкость с вязкостью η_0 при абсолютной температуре T :

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta_0 a}, \quad D_r = \frac{kT}{8\pi\eta_0 a^3} \quad (9.2)$$

где $k = 1,38 \dots 10^{-23}$ Дж/°К — постоянная Больцмана, kT — температура в энергетических единицах.

Формулы (9.2) верны приближенно для несферических частиц, если ввести поправочные множители порядка единицы. Когда взаимодействия частиц ограничивают броуновское движение, коэффициенты диффузии убывают. По порядку величины их можно оценить, заменив в (9.2) вязкость несущей жидкости η_0 на характерную вязкость смеси η :

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta a}, \quad D_r = \frac{kT}{8\pi\eta a^3} \quad (9.3)$$

Зная коэффициент D , можно оценить время, необходимое для выравнивания концентрации броуновских частиц, если в начальный момент создано их скопление. Для равномерного заполнения частицами слоя жидкости толщиной l требуется, например, время порядка

$$t_b \sim l^2/D \quad (9.4)$$

Согласно приведенным формулам, для форменных элементов коэффициенты поступательной диффузии и время заполнения слоя толщиной 5 мкм при $T = 37^\circ\text{C}$ имеют следующие значения*: $D \sim 10^{-15}$ м²/с, $t_b \sim 10^4$ с для лейкоцитов; $D \sim 10^{-14}$ м²/с, $t_b \sim 10^4$ с для эритроцитов; $D \sim 10^{-13}$ м²/с, $t_b \sim 10$ с для тромбоцитов.

* Для сравнения укажем, что коэффициенты молекулярной диффузии электролитов и газов в плазме крови не меньше 10^{-10} м²/с.

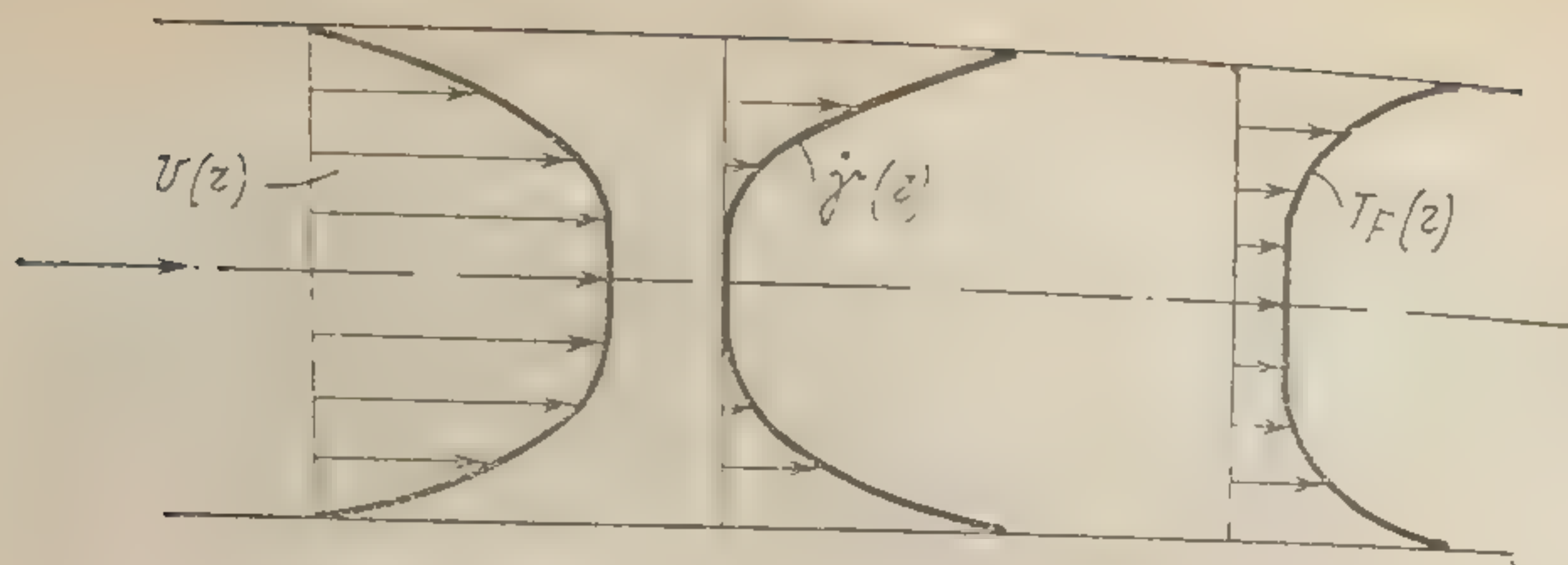


Рис. 9.3. Профили скорости v , скорости сдвига $\dot{\gamma}$ и флуктуационной температуры T_F в трубе.

9.3.2. Механизмы диффузии эритроцитов в движущейся крови

Столкновения эритроцитов приводят к беспорядочному движению (см. 1.4.1), которое подобно броуновскому, стремится к равномерному их распределению по области с постоянной скоростью сдвига. Усиленное флуктуационное движение эритроцитов можно по этой аналогии охарактеризовать эффективным коэффициентом диффузии. Для эритроцитов в крови с нормальным показателем гематокрита, он намного больше броуновского коэффициента и примерно пропорционален скорости сдвига, т. е. для течений в трубках $D \sim |dv_x/dr|$ [178, 318]. По траекториям поперечных блужданий эритроцита, в соответствии с формулой (9.1) можно получить оценку D : при $|dv_x/dr| \sim 10^2 \text{ с}^{-1}$ коэффициент диффузии эритроцитов имеет порядок $10^{-12} \text{ м}^2/\text{с}$.

Максимальный эффективный коэффициент диффузии по порядку величины определяется аналогом формулы (9.3), где вместо обычной температуры T следует подставить эффективную температуру флуктуаций T_F (см. [92, 95]):

$$D = \frac{kT_F}{6\pi\eta a} \quad (9.5)$$

По порядку величины kT_F равно кинетической энергии хаотических блужданий эритроцита: $kT_F \sim mv_F^2$, где $m \sim 10^{-10} \text{ г}$, $v_F \sim a|dv_x/dr|$. При скорости сдвига 100 с^{-1} получим $T_F \sim 10^4 \text{ °K}$.

При течении в трубке (рис. 9.3) скорость сдвига возрастает от оси к стенке, и, следовательно, возрастает и флуктуационная температура. В этом легко усмотреть механизм, аналогичный термодиффузии и конкурирующий с обычной тенденцией к выравниванию концентрации [94, 95, 127]. Действительно, пусть вначале эритроциты распределены по сечению трубки равномерно. Тогда частота столкновений, которая пропорциональна скорости сдвига, у стенки будет выше, чем в

центре, и вероятность перехода эритроцита от стенки к оси выше, чем вероятность обратного перехода; в результате начнется обеднение пристенной области. Суммарный диффузионный поток j_r в радиальном направлении складывается из потока в сторону убывания концентрации H и потока в сторону убывания флуктуационной температуры T_F . Первый из них подчинен закону Фика с коэффициентом диффузии, зависящим от H и T_F , а второй пропорционален градиенту T_F :

$$j_r = -\rho D(H, T_F) \frac{\partial H}{\partial r} - \zeta \frac{\partial T_F}{\partial r} \quad (\zeta > 0) \quad (9.6)$$

В стационарном течении $\partial T_F / \partial r > 0$, $j_r = 0$ и, следовательно, $\partial H / \partial r < 0$. Падение H у стенки будет тем круче, а обедненный эритроцитами слой тем толще, чем меньше коэффициент диффузии D .

Суммарный диффузионный поток складывается из потоков всех типов агрегатов со своими коэффициентами диффузии и термодиффузии. Наличие в основном потоке крупных, медленно диффундирующих агрегатов приведет к ослаблению выхода эритроцитов в пристенный слой, тогда как образующиеся агрегаты будут по-прежнему уходить в центральную область. В этом, возможно, состоит объяснение усиливающего влияния агрегации на формирование пристенного слоя [247].

В простом приближении агрегационные эффекты учитываются путем введения в формулу (9.6) слагаемого, пропорционального градиенту числовой концентрации агрегатов N [93, 96]. На эритроциты и их агрегаты действуют также внешние и боковые силы, которые связаны с вращением и деформацией (см. 7.4). Если учитывать и эти силы, то в формулу следует добавить слагаемые, соответственно обозначаемые через f , f_ω и f_w :

$$j_r = -\rho D \frac{\partial H}{\partial r} - D^{(N)} \frac{\partial N}{\partial r} - \zeta \frac{\partial T_F}{\partial r} + f + f_\omega + f_w \quad (9.7)$$

или, в общем случае,

$$j = -\rho D \text{grad } H - D^{(N)} \text{grad } N - \zeta \text{grad } T_F + f + f_\omega + f_w \quad (9.8)$$

Для течения в трубке [83, 480]:

$$f_\omega + f_w = -\alpha_1 j_x (\omega_\theta^p - \Omega_\theta) + \dots;$$

$$j_x = \alpha_1 j_r (\omega_\theta^p - \Omega_\theta) + \alpha_2 \left(\frac{\partial \omega_\theta^p}{\partial r} + \frac{\omega_\theta^p}{r} \right) - \alpha_3 \frac{\partial \omega}{\partial r} + k \frac{\partial p}{\partial x} + \dots \quad (9.9)$$

причем Ω_0 определяется формулой (1.6), $\omega = \omega_{rx}$ (стр. 19), $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, k$ — коэффициенты, зависящие от концентрации эритроцитов. На основе формул (9.7) и (9.9) могут быть описаны все основные черты, присущие распределениям эритроцитов по сечению трубки.

При сложной геометрии течения крови, как например, в застойных зонах, конкурирующие механизмы диффузии могут по-видимому индуцировать и сложное поведение эритроцитов. При этом играет роль еще индуцированная течением анизотропия диффузии: поток эритроцитов в некотором направлении зависит от всех составляющих градиента концентрации, всех составляющих градиента флуктуационной температуры и т. д., например,

$$\frac{1}{\rho} j_x = -D_{xx} \frac{\partial H}{\partial x} - D_{xy} \frac{\partial H}{\partial y} - D_{xz} \frac{\partial H}{\partial z} - \dots$$

Здесь коэффициенты диффузии $D_{ij} (i, j = x, y, z)$ зависят от составляющих скоростей деформации и других кинематических величин [92]. На простых течениях, в частности, на таком, для которого справедливы формулы (9.6), (9.7) и (9.9), анизотропия диффузионных свойств явно не сказывается.

* * *

Микрореологические эксперименты, проведенные с кровью и с модельными суспензиями [316—318] в значительной мере прояснили механизмы неньютоновского реологического поведения крови, связанного, как видно, с агрегацией и микродвижениями эритроцитов. Не подлежит сомнению, что все эффекты, наблюдаемые при вискозиметрических и микрореологических опытах, не имеют биологической специфики и воспроизводятся, как, например, пристенный слой, на небиологических суспензиях. Вместе с тем, кровь отличается от большинства небиологических суспензий большим набором свойств и высокой реологической чувствительностью к слабым химическим воздействиям.

Микрореологические эксперименты способствовали развитию теоретических соображений, включая построение довольно сложных моделей [93, 480], адекватно описывающих распределение эритроцитов по сечению трубки, а также — основные вискозиметрические эффекты, в частности, эффект Фаруса-Линдквиста, который в принципе не поддается описанию в рамках любых нелинейно-вязких и вязко-упругих моделей [76, 83]. Техника и методика микрореологических экспериментов оказалась пригодной для решения многих практических задач (см. главы IV—VI). Дополнительная библиография и другие сведения о микрореологических исследованиях крови приведены в [96, 318, 584, 591].

Тесно связан
нием и микрореологическими свойствами

10. ОПТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Оптические методы исследования кровяной пленки

При прохождении энергии световых волн с вещью происходит ее поглощение и отражение. При этом происходит изменение направления распространения световых волн. При этом происходит изменение направления распространения световых волн.

Представим себе, что световая волна падает на поверхность жидкости. При этом происходит изменение направления распространения световых волн. При этом происходит изменение направления распространения световых волн.

Если световая волна падает на поверхность жидкости, то происходит изменение направления распространения световых волн. При этом происходит изменение направления распространения световых волн.

РЕОЛОГИЯ И НЕРЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ

Тесно связанными с концентрацией эритроцитов, их состоянием и микродвижениями оказываются некоторые оптические, электрические, диффузионные, седиментационные и акустические свойства крови.

10. ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ

Оптические методы изучения свойств крови позволяют получать информацию при минимальном воздействии на нее, оптическая аппаратура малоинерционна и удобна для непрерывной регистрации *in vivo* в интактных условиях.

При прохождении света через однородную среду происходит потеря части энергии светового пучка в результате взаимодействия электромагнитных волн с веществом, т. е. имеет место поглощение (*adsorption*) света. В неоднородной среде результатом такого взаимодействия будет также изменение направления световой волны, или рассеяние (*scattering*) света. Изменение направления светового пучка на границе двух сред характеризуют как преломление (*refraction*) и отражение (*reflection*).

Представим себе, что свет падает извне на слой суспензии частиц произвольной формы. Доля излучения, попавшая внутрь среды, во-первых, поглощается как жидкой средой, так и частицами; а во-вторых, встречая на своем пути частицы, рассеивается ими в разных направлениях. Часть рассеянного излучения беспрепятственно достигает границы слоя и после преломления выходит наружу, часть же, встречая на своем пути частицы, вновь рассеивается, т. е. подвергается двукратному рассеянию. Чем концентрированнее суспензия, тем более многократным становится рассеяние. Интегральный приемник, собирающий весь свет, выходящий из слоя, будет регистрировать суммарную интенсивность света, рассеянного всеми частицами и прошедшего в переднее полупространство. Аналогично этому можно зарегистрировать излучение, рассеянное в заднее полупространство, а стекловолоконные датчики [375] позволяют регистрировать светорассеяние внутри самой рассеивающей среды.

Если внешние условия (расположение и характеристики источника и приемника) фиксированы, то оптический сигнал целиком определяется свойствами среды.

При рассмотрении оптических свойств крови в качестве исходной величины будем использовать световой поток — энергию светового излучения, падающего в единицу времени на рассматриваемую поверхность. Поток, распространяющийся в единичном телесном угле, называется силой света. Поверхностная плотность силы света в заданном направлении определяется как интенсивность, или яркость света. Оптические свойства плоского слоя толщиной d характеризуют прозрачностью слоя $T = I_d/I_0$ либо оптической плотностью $OD = -\ln T$, где I_0, I_d — соответственно интенсивности светового пучка, входящего в слой и проходящего через него без изменения направления.

Оптические свойства однородного вещества определяются комплексным* показателем преломления $m = n - i\kappa$. Здесь n — показатель преломления, а κ — поглощения. Величины n и κ , вообще говоря, являются функциями длины волны и связаны между собой соотношениями Крамерса — Кронига. Процессы рассеяния внутри среды зависят не от абсолютного значения показателей преломления фаз, а от отношения показателей преломления частиц и жидкой фазы n_r (относительного показателя преломления) [133].

В оптически однородном поглощающем веществе интенсивность света, прошедшего через слой толщиной d , согласно закону Бугера — Ламберта, равна $I_d = I_0 e^{-\varepsilon d}$, где $\varepsilon = 4\pi\kappa/\lambda$ — коэффициент поглощения, а λ — длина волны. Если среда обладает также свойством рассеивать электромагнитное излучение, то величина $d^{-1} \ln(I/I_0)$ (коэффициент ослабления, или экстинкции) характеризует суммарное ослабление света за счет поглощения и рассеяния (I — интенсивность светового пучка, выходящего из слоя, интегральная, либо измеренная в определенном направлении).

Отношение потока излучения, рассеянного в направлении, составляющем с направлением падающего света угол α , к падающему потоку, называется коэффициентом рассеяния в направлении α . Зависимость интенсивности рассеяния от угла α характеризуют индикатрисой рассеяния; если сила света одинакова во всех направлениях, индикатриса имеет сферическую форму.

10.1. Оптические свойства растворов гемоглобина, оксигемоглобина и мембраны эритроцитов

Плазму и растворы гемоглобина считают оптически однородными, пренебрегая рассеянием на молекулах плазменных белков и гемоглобина. Показатель преломления плазмы в диапазоне видимого света составляет 1,35 [414] (показатель преломления воды 1,33). При исследовании растворов гемоглобина и оксигемоглобина используется закон Бугера — Ламберта — Бера, согласно которому оптическая плотность раствора пропорциональна толщине слоя и концентрации растворенного в нем вещества. Значения коэффициентов поглощения гемоглобина и оксигемоглобина измерялись в диапазоне длин волн от 0,25 до 1,88 мкм, перекрывающем диапазон видимого света. Максимальная разность в поглощении гемоглобина и оксигемоглобина достигается при $\lambda = 0,65$ мкм. Точки, в которых поглощение двумя формами гемоглобина совпадает, называются изобестическими, наличие их используется для определения отношения количества оксигемоглобина к общему количеству гемоглобина, т. е. насыщения крови кислородом (см. 10.6). Коэффициенты поглощения, полученные разными авторами, сильно различаются, особенно в области 0,4 ÷ 0,6 мкм.

Поскольку действительная n и мнимая κ части показателя преломления зависимы, спектральная зависимость показателя преломления $n(\lambda)$ может быть вычислена по кривым по-

* Введение комплексных характеристик волн связано с соображениями удобства формальной записи уравнений (ср. стр. 45).

глощения. Результаты таких вычислений показали [423], что при $\lambda = 0,35 \div 0,55$ мкм для гемоглобина $n(\lambda)$ меняется в пределах $1,39 \div 1,41$ или, с учетом показателя преломления плазмы, $n_r = 1,03 \div 1,045$, что согласуется с экспериментально найденным значением $n = 1,4 \pm 0,02$ при $\lambda = 0,589$ мкм. В других работах приведены близкие значения для n_r : $n_r = 1,06 \div 1,12$ при $\lambda = 0,35 \div 1,2$ мкм [103, 580]; $n_r = 1,037$ при $\lambda = 0,66$ и $0,805$ мкм [368]. По оценкам показатель преломления мембраны эритроцита незначительно отличается от показателя преломления раствора гемоглобина и составляет 98—100% от указанного значения n_r [368].

10.2. Рассеяние света отдельными эритроцитами и их разбавленными суспензиями

Можно считать, что в суспензиях эритроцитов малой концентрации происходит только однократное рассеяние света. Индикатрисы рассеяния суспензий эритроцитов собаки, в физиологическом растворе при $H = 5\%$ [609] и эритроцитов человека при $H = 0,04\%$ [116] сильно вытянуты в направлении проходящего света. Эти данные согласуются с результатами расчетов методами теории многократного рассеяния и геометрической оптики. В частности, для непоглощающих и слабопоглощающих частиц с относительным показателем преломления $n_r = 1,07$ более 96% падающего на частицу излучения рассеивается вперед [103].

Для разбавленных суспензий сферических и эллиптических частиц разработаны достаточно строгие теории, позволяющие рассчитать зависимость рассеяния и поглощения от концентрации и размеров частиц [133, 580]. Эти результаты были применены при рассмотрении эритроцитарных суспензий [74, 493]. В предположении, что эритроциты имеют сферическую форму, было показано [414], что наличие их мембран влияет на рассеяние лишь в заднюю полусферу. Анализ расчетов для сферических частиц позволил установить [74], что показатель поглощения для суспензий (зависящий от числовой концентрации частиц) определяется произведением показателя поглощения эритроцитов κ и параметра дифракции $\rho = \pi D/\lambda$, где D — диаметр частицы.

10.3. Исследование суспензии в проходящем свете

При достаточно больших показателях гематокрита становятся существенными процессы многократного рассеяния, вследствие чего оптическая плотность цельной крови в десятки раз превосходит оптическую плотность гемолизированной [393]. Измерения были произведены при разных режимах течения и в неподвижной крови для исследования зависимости оптиче-

ских показателей от концентрации эритроцитов, их формы, размера, условий течения, длины волны падающего света, степени насыщения крови кислородом.

10.3.1. Влияние концентрации эритроцитов

Оптическая плотность крови является нелинейной функцией показателя гематокрита H ; в суспензии эритроцитов человека в изобестической точке ($\lambda=0,8$ мкм) [366] оптическая плотность достигает максимума при $H=50\%$. Аналогичные результаты получены для крови кошек [363] и суспензии эритроцитов кролика в физиологическом растворе [417]. В последнем случае максимум достигается при $H=60\div 70\%$.

Зависимость оптической плотности суспензии полностью оксигенированных эритроцитов человека в физиологическом растворе от H меняется с изменением длины волны [144]: эта зависимость близка к линейной для длин волн, при которых поглощение велико (при $\lambda=0,54$ мкм) и приближается к квадратичной при $\lambda=0,6$ мкм, когда поглощение мало.

Этот результат можно истолковать следующим образом: если поглощение играет существенно большую роль, чем рассеяние, то приближенно справедлив закон Бугера — Ламберта — Бера, и оптическая плотность пропорциональна концентрации поглощающего вещества (оксигемоглобина); в случае же, если доля поглощаемого излучения мала по сравнению с рассеянным, то кривая должна иметь максимум, так как рассеяние отсутствует в чистой плазме ($H=0$) и очень мало при показателе гематокрита, соответствующем плотной упаковке частиц ($H=100\%$).

Как отмечено выше, мембраны эритроцитов по оптическим свойствам близки к раствору гемоглобина и практически не влияют на процессы рассеяния.

10.3.2. Влияние толщины слоя

Зависимость оптической плотности от толщины слоя также определяется соотношением процессов поглощения и рассеяния. С ростом толщины слоя оптическая плотность возрастает [144, 366, 417], однако за счет многократного рассеяния рост ее медленнее, чем у гемолизированной крови при той же концентрации гемоглобина. Если поглощение велико, то оптическая плотность пропорциональна d [144].

Исследования, проведенные на суспензии эритроцитов кролика в физиологическом растворе, показали, что при достаточно плотной упаковке эритроцитов ($H>60\%$), когда рассеяние уменьшено и оптические свойства среды приближены к однородным, зависимость оптической плотности от d вновь становится линейной [366, 417].

Для установления связи между поглощением света в суспензии эритроцитов и в гемолизированной крови (в слоях одинаковой толщины и концентрации оксигемоглобина) были поставлены эксперименты [144], в которых измеряли оптическую плотность оксигенированных эритроцитов человека в физиологическом растворе при $\lambda = 0,52 \div 0,62$ мкм. Результаты показали, что оптическая плотность суспензии эритроцитов линейно связана с оптической плотностью гемолизированной крови и не зависит от длины волны. Воспринимаемая приемником величина интенсивности рассеянного света может быть представлена в виде $T = I/I_0 = 10^{-\epsilon C d} F(C, d)$, где F — функция, определяемая процессами рассеяния и не зависящая от длины волны, C — массовая концентрация гемоглобина.

При исследовании оптической плотности крови кошек в трубках диаметром $37 \div 116$ мкм обнаружено [363], что пропускание света не зависит от длины волны и степени насыщения кислородом. Эти факты, связаны, по-видимому, с тем, что для столь тонких трубок доля поглощенного света составляет малую часть рассеянного. Для оптической плотности была получена эмпирическая зависимость $OD = (H - H^2) f(d/D_0)$, где D_0 — диаметр эритроцита, согласно которой OD максимально при $H = 50\%$ (см. стр. 126).

10.3.3. Влияние формы эритроцита

Поглощение света меняется с изменением объема взвешенных эритроцитов (т. е. концентрации гемоглобина), но от их формы не зависит. Это следует из того, что спектр поглощения для дисковидных эритроцитов количественно идентичен их спектру после сферуляции [170].

При неизменном объеме частиц светопропускание уменьшалось после добавления сферулирующих агентов (форма эритроцитов контролировалась микроскопически), достигая минимума при полной сферуляции. Светорассеяние при сферуляции возрастает (см. также [513]).

10.3.4. Особенности светопропускания в движущейся крови

Зависимость оптической плотности от скорости кровотока при неизменном составе крови и геометрии течения может быть только следствием изменений рассеяния света, которые происходят вслед за изменениями ориентации эритроцитов, агрегационной структуры и т. п. под действием сдвиговых напряжений (см. главу III).

Оптическая плотность сильно разбавленной дефибрированной крови быка ($H < 10\%$) изменяется, если кровь привести в движение вращением сосуда, в центре которого име-

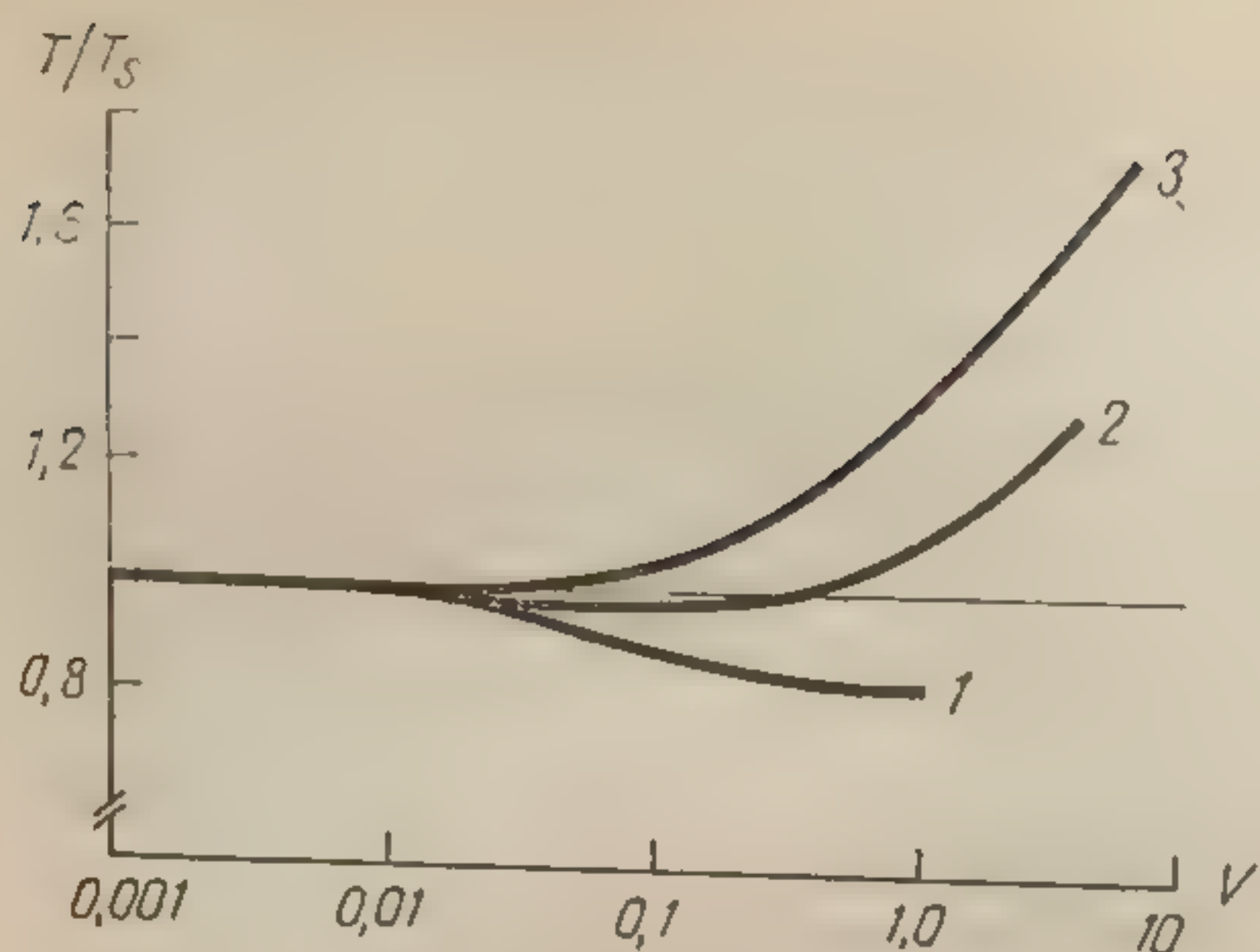


Рис. 10.1. Отношение интенсивности света, пропущенного слоем движущейся крови (T) к аналогичной величине для покоящейся (T_s) в зависимости от средней скорости V (условные единицы) [366]:

$H=0,42$; 1 — $d=1$ мм; 2 — $d=0,25$ мм; 3 — $d=0,075$ мм.

лась мешалка в форме пропеллера [400]. При гематокрите $H \leq 2\%$ прозрачность движущейся крови была больше, чем покоящейся, т. е. динамическая прозрачность (логарифм отношения интенсивности света, пропущенного движущейся средой, к аналогичному показателю для покоящейся) положительна. При более высокой концентрации ($H > 2\%$) прозрачность покоящейся крови больше, чем движущейся («отрицательная динамическая прозрачность»). Измерения, произведенные для сферических эритроцитов, взвешенных в гипотоническом растворе, показали, что значения прозрачности в покое и при движении приблизительно совпадают. Эти эффекты объясняются в [400] ориентацией эритроцитов в потоке.

В работе [603] изучалось сдвиговое течение между вращающимися дисками, расстояние между которыми составляло 1,9 мм. Объект исследования — суспензия фиксированных эритроцитов собаки в 1%-ном бычьем альбумине ($H < 3\%$). При всех рассмотренных концентрациях кривая зависимости «динамической прозрачности» от скорости сдвига после достижения положительного максимума переходила в область отрицательных значений. Расхождение данных [400] и [603] связано, возможно, с тем, что в экспериментах с мешалкой течение имело более сложную и нерегулярную структуру, чем чисто сдвиговое.

Ориентацией эритроцитов объясняют также эффект «просветления» в трубке с движущейся кровью [559, 560], заключающийся в том, что оптическая плотность на оси трубки минимальна, а на некотором расстоянии от нее достигает максимума. Понижение оптической плотности у стенок трубки связывают с понижением концентрации эритроцитов вблизи стенки.

Для цельной ($H = 42\%$) крови человека, текущей в плоских кюветах, характер изменений пропускания света от скорости сдвига зависит от толщины кюветы (см. также [144]). Отношение интенсивности света, пропущенного движущейся и

Рис. 10.2.
ния (ст. скор.
(1, $H=0,45$)
(3, $H=0,45$)
Квадратами
щие неподвиж.

неподвиж.
если толщ
больших с

При б
ся, и дефо
лы 7.2, 7.
объяснени
слоях это
следовани
ло, что дл
(в данном
мой прием
для скоро

($\gamma = 0 \div 40$)

$\gamma_{\min} = 60$

(в диапазо

«прозрачн

троцитарн

следующе

ентации и

сильно вы

(бычья кр

сдвига (в

ший и во

Аналог

ют тот же

и 10.2). Т

дится в т

ской щел

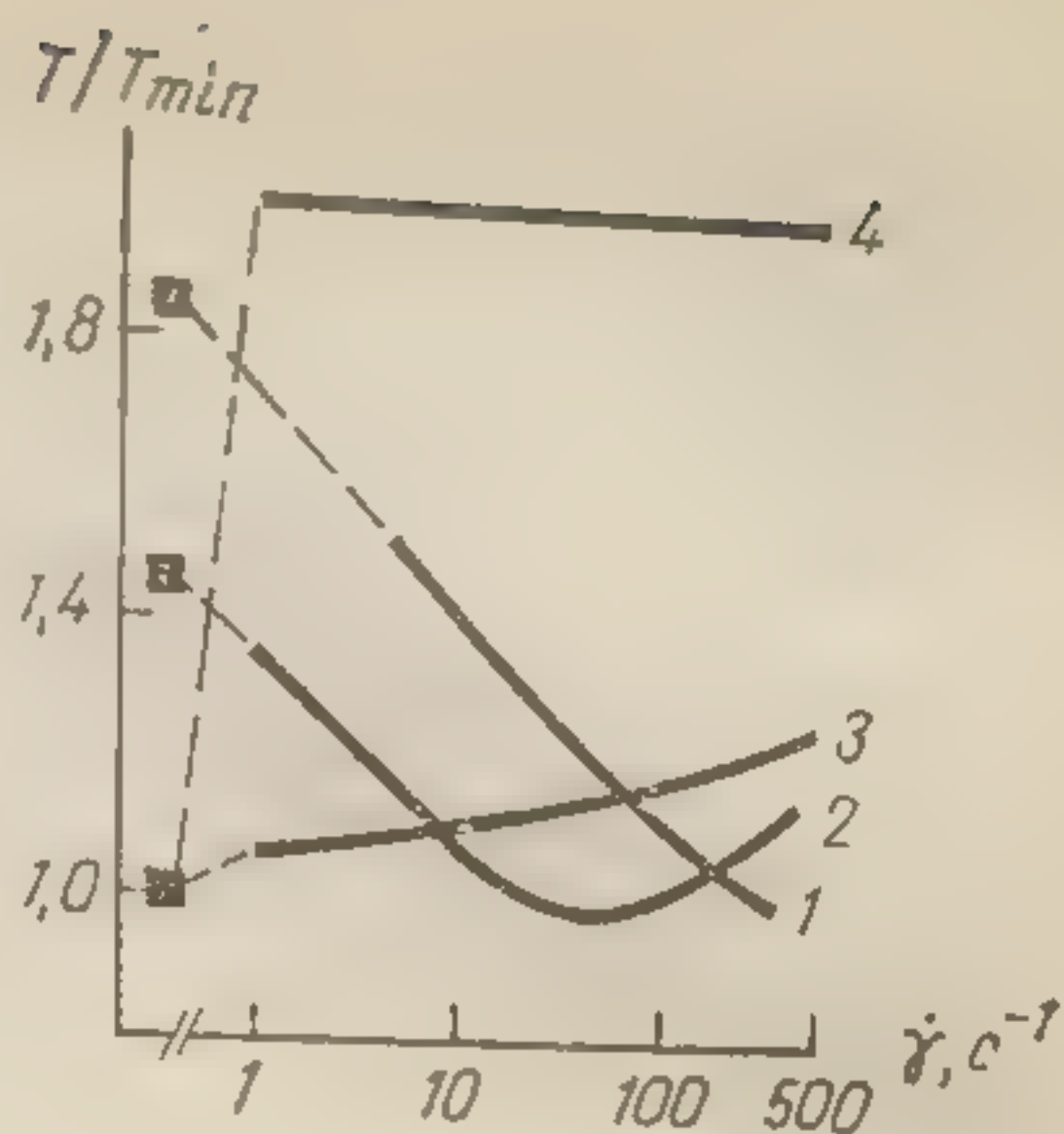
уменьшен

с разруше

С у

дает, пр

Рис. 10.2. Зависимость светопропускания от скорости сдвига для крови зебры (1, $H=0,45$), человека (2, $H=0,45$), быка (3, $H=0,45$) и лягушки (4, $H=0,3$). Квадратами указаны значения, соответствующие неподвижной крови [390].



неподвижной кровью, возрастает с ростом скорости сдвига, если толщина кюветы d мала (рис. 10.1), и уменьшается при больших d [366, 367].

При больших скоростях сдвига эритроциты ориентируются, и деформируясь, «вытягиваются» вдоль потока (см. разделы 7.2, 7.3), что может увеличить светопропускание, но для объяснения поведения оптического сигнала в более толстых слоях этого недостаточно. Сопоставление с результатами исследований в прозрачном ротационном вискозиметре показало, что для цельной крови человека зависимость прозрачности (в данном случае — отношения интенсивности, воспринимаемой приемником, к минимальному значению интенсивности для скоростей сдвига данного диапазона) от скорости сдвига ($\dot{\gamma} = 0 \div 460 \text{ с}^{-1}$) имеет минимальное значение при $\dot{\gamma}_{\min} = 60 \div 70 \text{ с}^{-1}$ (рис. 10.2) и $\dot{\gamma}_{\min}$ не зависит от длины волны (в диапазоне $\lambda = 0,5 \div 0,8 \text{ мкм}$). Первоначальное уменьшение «прозрачности» соответствует постепенному разрушению эритроцитарных агрегатов при увеличении скорости сдвига, а последующее ее повышение соответствует возникновению ориентации и деформации («вытягиванию») эритроцитов. При сильно выраженной агрегации (кровь зебры) и ее отсутствии (бычья кровь) кривые зависимости прозрачности от скорости сдвига (в том же диапазоне) имеют соответственно убывающий и возрастающий характер (рис. 10.2).

Аналогичные кривые, полученные в плоской кювете, имеют тот же вид, что и в прозрачном вискозиметре (ср. рис. 10.1 и 10.2). Толщина слоя крови в вискозиметре ($d \approx 1 \text{ мм}$) находится в том диапазоне, в котором прозрачность крови в плоской щели уменьшается с ростом $\dot{\gamma}$. Можно предположить, что уменьшение светопропускания в толстых слоях [367] связано с разрушением эритроцитарных агрегатов.

С уменьшением концентрации плазменных белков $\dot{\gamma}_{\min}$ падает, при концентрации белков, составляющей 25% от перво-

начальной, немонотонность оптического сигнала исчезает, минимальные значения прозрачности соответствуют покойшейся крови [518, 521]. При низкой концентрации белков увеличение светопропускания с ростом скорости происходит только за счет ориентации эритроцитов, а эритроцитарные агрегаты отсутствуют. Сопоставление светопропускания и непосредственных наблюдений агрегационной структуры позволило установить влияние различных плазменных белков на скорость и тип агрегации [525, 526]. При добавлении высокомолекулярных декстранов усиленная агрегация наблюдается и при высоких скоростях сдвига. Прочность агрегатов характеризуется величиной напряжения сдвига, соответствующего минимальной прозрачности («разрушающее напряжение» τ_{\min}). При общей постоянной концентрации увеличение молекулярной массы декстрана (от $40 \cdot 10^3$ до $500 \cdot 10^3$) приводит к росту «разрушающего напряжения». Увеличение концентрации декстрана также вызывает усиленную агрегацию и увеличение светопропускания [167, 521, 590]. При изменении осмотического давления в суспензиях с декстраном-500 обнаружилось, что в гипотонической суспензии оптический сигнал и параметр, характеризующий агрегацию, сильно уменьшались, в гипертонической — увеличивались.

10.3.5. Светопропускание кровью при нестационарных течениях

Имеются данные по светопропусканию суспензиями эритроцитов малой концентрации [294, 295], помещенными между стеклянными пластинами, одна из которых начинает вращаться ($\dot{\gamma} = 1 \div 10 \text{ с}^{-1}$). Исследовали суспензии фиксированных и нормальных эритроцитов кролика и человека в водном растворе глицерина (для уменьшения оседания). Интенсивность пучка света, вертикально проходящего через слой, сначала совершала несколько колебаний с затухающей амплитудой, а затем выходила на стационарный уровень. После остановки потока колебания исчезали, а сигнал постепенно уменьшался до исходного значения. Период колебаний сигнала однозначно соответствовал скорости сдвига и возрастал при замедлении движения. Возможное объяснение этих фактов состоит в том, что в сдвиговом потоке за счет вращения индивидуальных частиц их распределение по ориентациям колеблется во времени [295], следовательно, и оптические параметры должны быть подвержены колебаниям.

Такие эксперименты позволяют оценить характерное время дезориентации в системе несимметричных частиц после сдвига, а также — средний период вращения и средний размер частиц.

Исслед
в концент
агрегацион
века в ро
вращения
уменьшени
личивалас
ка зависе
отрицатель
ки потока
остановкой
Наличие «
собности
отсутствует
гирующейс
тами [612],
крови оцен
параметр
прекращен
щего света
мается про
показываю
гут происх
жаются с
свойств. П
время, за к
ки течения
выбрана н
сти / от вр
сывается
зана с обр
с появлени
При ре
слоем кров
лую [167],
проходяще
диспергиро
рой дости
сигнала на
Иногда
времени ус
сигнала по
течения [30
жается 1—
связывающ
(см. 10.7).

Исследования в переходных режимах оптического сигнала в концентрированных взвесах позволяют судить о кинетике агрегационных процессов. В опытах с цельной кровью человека в ротационном вискозиметре при $\dot{\gamma} \leq 460 \text{ с}^{-1}$ остановка вращения приводила к тому, что после кратковременного уменьшения («отрицательный» пик) прозрачность вновь увеличивалась, стремясь к стационарному значению. Высота пика зависела от исходного значения $\dot{\gamma}$. Согласно [521], отрицательный «пик» возникает, когда после остановки потока в нем появляются агрегаты и когда перед остановкой ориентация эритроцитов была существенной. Наличие «пика» зависит от показателя гематокрита и способности эритроцитов агрегироваться: при $H < 0,25$ пик отсутствует, а при $H > 0,55$ его амплитуда велика; в неагрегирующейся крови пик не наблюдается. По аналогии с работами [612], по изменению оптического сигнала в остановленной крови оценивается скорость образования агрегатов: вводится параметр t_{ag} , равный времени, необходимому, чтобы после прекращения течения при $\dot{\gamma} = 460 \text{ с}^{-1}$ интенсивность проходящего света увеличивалась на 20%. За начало отсчета принимается пропускание, измеренное при $\dot{\gamma}_{min}$. Полученные оценки показывают, что процессы структурообразования в крови могут происходить в течение десятков секунд. Значения t_{ag} снижаются с увеличением $\dot{\gamma}_{min}$, т. е. с усилением агрегационных свойств. Предлагался также параметр $\lambda = (\ln 2)/\tau_{1/2}$, где $\tau_{1/2}$ — время, за которое скорость изменения фототока после остановки течения снижается вдвое [519]. Конструкция параметра λ выбрана из предположения об экспоненциальной зависимости I от времени, однако в общем случае эта зависимость описывается по крайней мере двумя экспонентами: быстрая связана с образованием монетных столбиков, а медленная — с появлением сложных сетей агрегатов (ср. также стр. 137).

При регистрации изменения светопропускания во времени слоем крови после переключения с большой скорости на малую [167], скорость агрегации определяли как наклон прямой, проходящей через точку, соответствующую максимальной диспергированности (момент переключения), и точку, в которой достигается максимальная прозрачность (момент выхода сигнала на стационарное значение).

Иногда скорость агрегационных процессов оценивают по времени установления стационарного значения оптического сигнала после прекращения размешивания [61] или остановки течения [306]; по этим данным структурообразование продолжается 1—2 мин. Поскольку сколько-нибудь строгая теория, связывающая оптические параметры со структурными (см. 10.7), отсутствует, способ введения параметра, характе-

ризирующего скорость агрегатообразования по изменению оптического сигнала, весьма произволен.

Описанные выше эксперименты проводили либо при комнатной температуре, либо при 37°C. Значение γ_{\min} слабо изменялось в интервале температур 20÷37°, однако при меньших температурах (4÷20°) средние значения γ_{\min} возрастают в 5 раз [521]. Наблюдения в прозрачном вискозиметре «конус-плоскость» показали, что при таких температурах вместо сетей эритроцитов образуются крупные конгломераты. Температура слабо влияет на агрегацию, вызванную декстраном, в диапазоне 15—42° [167], а изменение рН от 6,7 до 7,7 совсем не влияет на скорость агрегатообразования [167].

10.4. Исследование суспензии в отраженном свете

Возможности измерения прозрачности цельной крови практически ограничены слоями толщиной 2÷3 мм. По этой причине измерения в отраженном свете получили большее распространение [45].

10.4.1. Взаимосвязь отражения и пропускания света

При нормальных концентрациях гемоглобина и толщине слоя более 2 мм рассеяние в заднюю полусферу существенно больше, чем в переднюю [366, 376]. Форма индикатрисы рассеяния в движущейся крови несимметрична (рис. 10.3), что, видимо, обусловлено ориентацией эритроцитов в потоке.

Рассеяние света в заднюю полусферу будем называть отражением. Сопоставление интегрального отражения и пропускания света негемолизированной кровью (измерения с помощью интегрирующей сферы) показало, что в спектральном интервале, где велика прозрачность, велико и количество отраженного света [393]. При неизменных концентрации частиц и толщине слоя интенсивность отраженного излучения пропорциональна интенсивности пропускания [144]: они растут с увеличением интенсивности падающего света. Отражение увеличивается с ростом толщины слоя и при толщине более 0,3 см выходит на постоянный уровень. Это обстоятельство, уменьшая число переменных, от которых зависит сигнал при толстых слоях, позволяет в отражательной кюветной оксигеметрии (см. раздел 10.7) ограничиваться измерением при одной длине волны, в отличие от работы в проходящем свете, требующей регистрации в двух точках спектра. Изобестические точки для спектров отражения гемолизированной и негемолизированной крови отличаются [447], в то время как в спектре поглощения эти точки близки друг к другу.

10.4.2. Зависимость от концентрации эритроцитов

Для суспензии нормальных эритроцитов человека в плазме или физиологическом растворе зависимость интенсивности отраженного света от показателя гематокрита близка к квадратичной [144, 393] (рис. 10.4). Положение максимума кривой различно для измерений, полученных обычным отражательным методом и волоконнооптическим датчиком (в последнем случае оказывается существенным число волокон в измерительном датчике [447]. Исследование эритроцитов в гипотоническом и гипертоническом растворах

показало, что отражение определяется общим количеством гемоглобина и не зависит от числовой концентрации частиц [613]. Для суспензий эритроцитов в плазме увеличение размера эритроцитарных агрегатов сопровождается уменьшением отражения при росте светопропускания [193].

Добавление в фосфатно-буферный раствор сферулирующих агентов, не изменяющих объем эритроцитов человека не рассеяние сильно разбавленных эритроцитов человека не влияет [468], а увеличение объема частиц (в гипотоническом растворе) уменьшает светорассеяние (см. также [613]). Зависимость светорассеяния от осмотического давления, видимо, определяется изменением не только формы частиц, но и относительного показателя преломления за счет обмена жидкостью. При гемолизе, когда содержимое эритроцита и жидкость вне его идентичны, интенсивность отраженного света падает.

10.4.3. Отражение света движущейся кровью

При введении в поток датчика, состоящего из двух катетеров [447], кровь движется по катетеру с внутренним диаметром

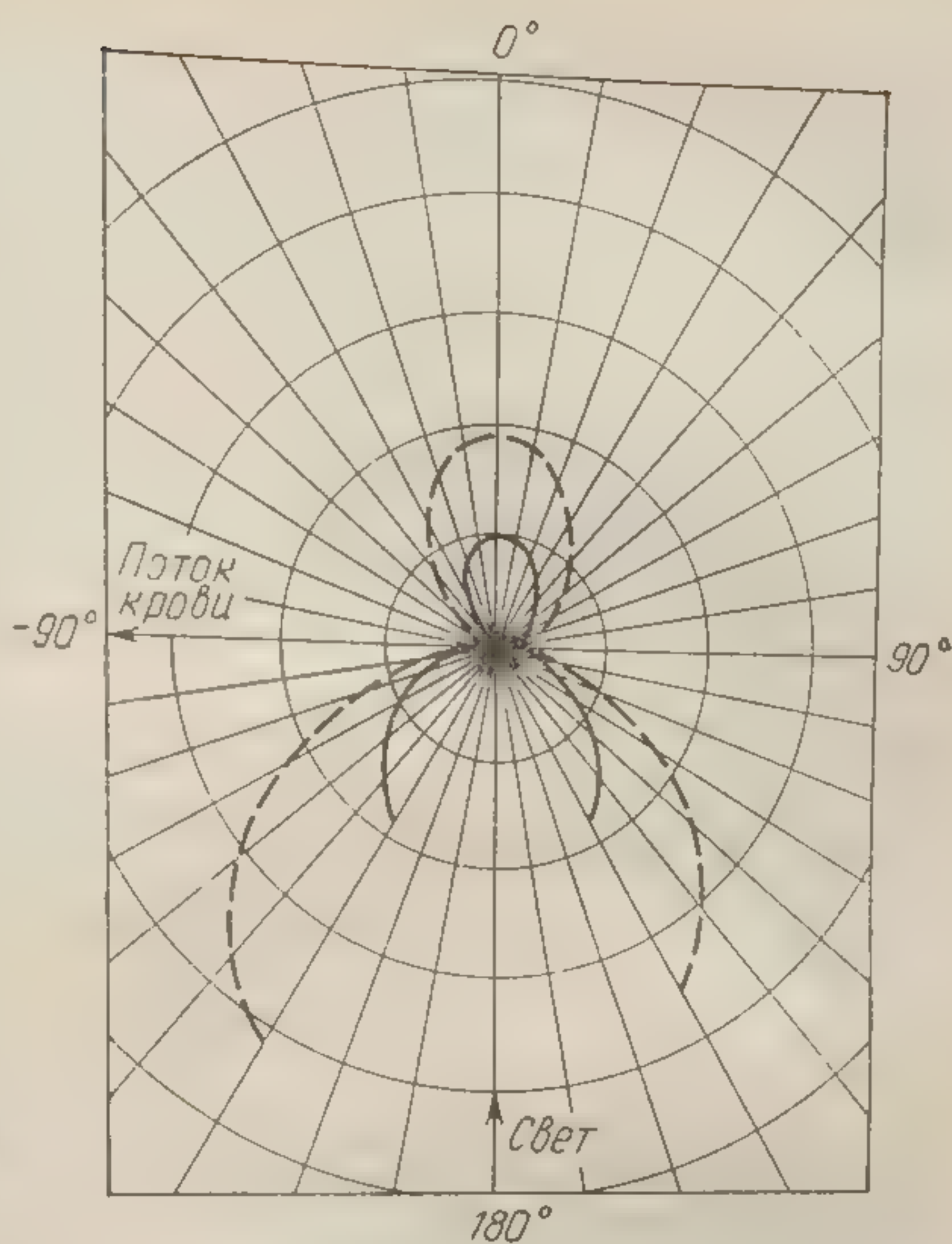


Рис. 10.3. Индикатрисы рассеяния крови, полученные волоконным датчиком [375]. Штриховая линия соответствует $\lambda=0,805$ мкм, сплошная — $\lambda=0,66$ мкм.

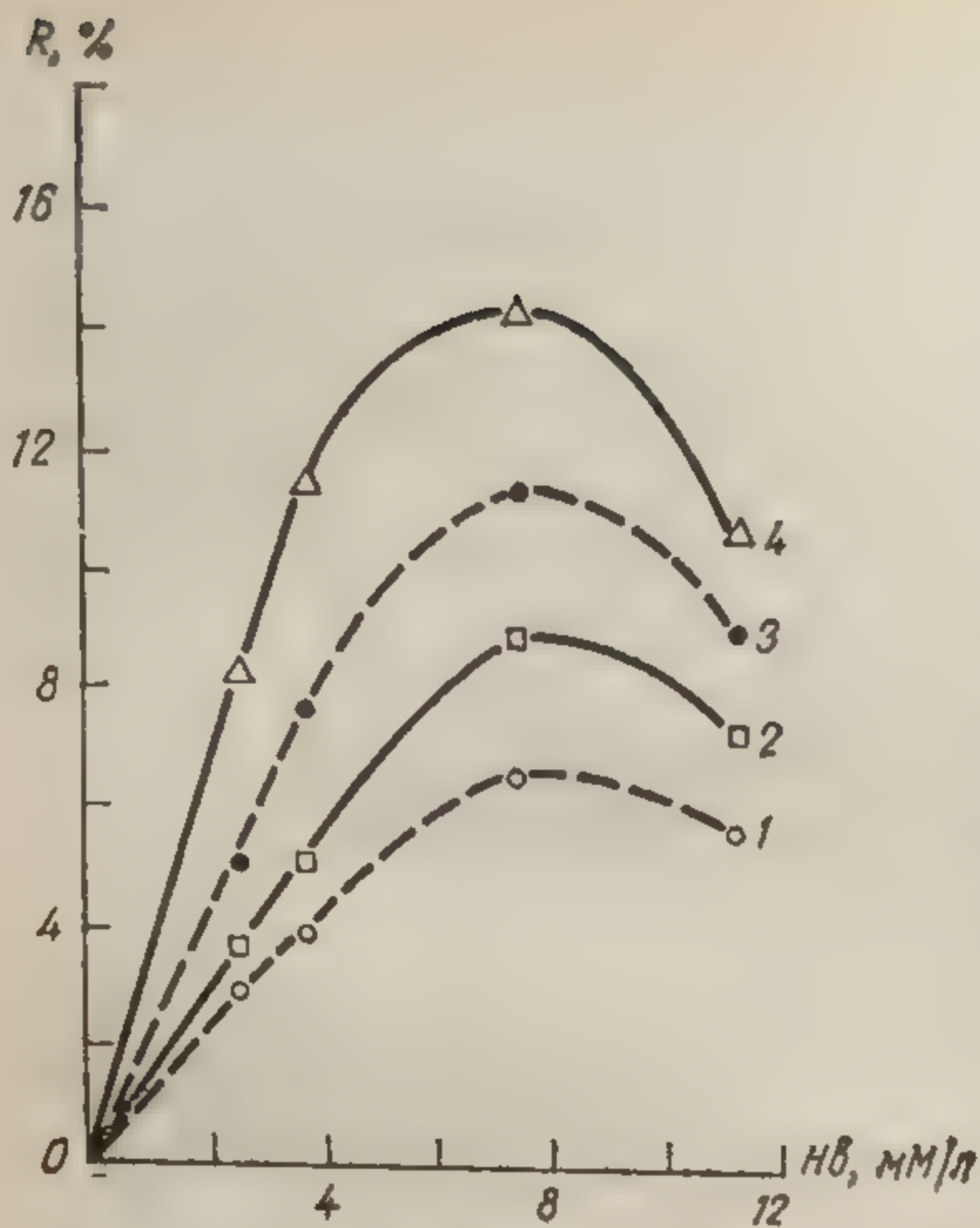


Рис. 10.4. Зависимость отражения от концентрации гемоглобина для слоев разной толщины [144]:

(1) — $d=250$, (2) — 350, (3) — 480 и (4) — 710 мкм.

троцитов оказываются повернутыми боковыми поверхностями к приемнику излучения.

При обтекании торца волоконного датчика трудно сопоставить оптический сигнал со скоростью сдвига, поэтому была проведена серия экспериментов по регистрации светорассеяния кровью, текущей в плоской кювете [54, 57], когда оценка скорости сдвига не вызывает трудностей.

Измерения проводились с помощью спектрофотометра VSU—2Р, модифицированного для работы в отраженном свете. Зеркала обеспечивали ход лучей, при котором свет от монохроматора падал на прозрачную поверхность окна проточной кюветы (или на поверхность стеклянного стандарта) под углом 45° , а фотоэлемент воспринимал свет, рассеиваемый кровью (стандартом) по нормали к поверхности. Результаты измерений яркости выражались по отношению к яркости шлифованного образца молочно-белого стекла МС-14, принимаемой за 100%.

Разборная проточная кювета имела канал (сечением 1×5 мм² и длиной 30 мм) с прозрачными окнами в центре. Кровь в кювету поступала по полиэтиленовой трубке из шприца, равномерное движение поршня которого обеспечивалось электромотором с редуктором. В шприц помещался стержень магнитной мешалки. Расход крови задавался числом оборотов рабочего вала редуктора и контролировался фотоэлектрическим регистратором капель на выходе из кюветы.

В опытах использовали свежую кровь лошади, свиньи и быка (теленка), а также молоко. К крови добавляли гепарин и антибактериальные препараты (на 100 мл по 1000 ЕД гепарина и пенициллина и 10 мг стрептомицина, растворенные в 10 мл физиологического раствора). Кровь насыщали

2 мм, обтекая внутренний катетер диаметром 1,3 мм, содержащий оптические волокна, часть которых используется для освещения, а остальные — для передачи отраженного излучения. Оказалось, что светорассеяние сначала возрастает с ускорением потока, а затем, начиная с некоторой критической скорости, уменьшается. Немонотонное изменение оптического сигнала объяснялось увеличением отражающей поверхности эритроцитов при скоростях, меньших критической (за счет разрушения эритроцитарных агрегатов), и уменьшением ее при больших скоростях вследствие ориентации: большинство эри-

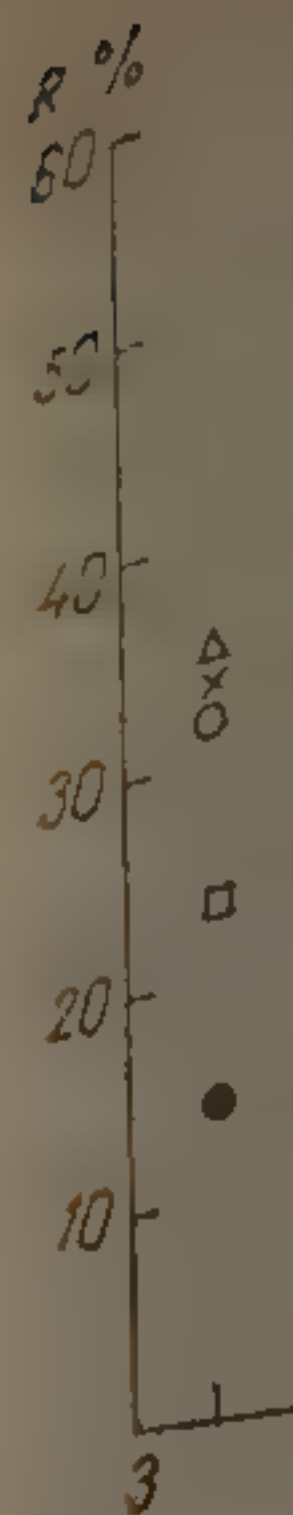


Рис. 10.5. Зависимость отражения от концентрации гемоглобина для слоев разной толщины [144]:

(1) — $H=0.6$; (2) — 1.0, (3) — 1.5 и (4) — 2.0 мм/л.

кислородом. Кровь готовили из крови лошади, свиньи и быка (теленка), а также молоко. К крови добавляли гепарин и антибактериальные препараты (на 100 мл по 1000 ЕД гепарина и пенициллина и 10 мг стрептомицина, растворенные в 10 мл физиологического раствора). Кровь насыщали

Эксперименты проводились с помощью спектрофотометра VSU—2Р, модифицированного для работы в отраженном свете. Зеркала обеспечивали ход лучей, при котором свет от монохроматора падал на прозрачную поверхность окна проточной кюветы (или на поверхность стеклянного стандарта) под углом 45° , а фотоэлемент воспринимал свет, рассеиваемый кровью (стандартом) по нормали к поверхности. Результаты измерений яркости выражались по отношению к яркости шлифованного образца молочно-белого стекла МС-14, принимаемой за 100%.

Разборная проточная кювета имела канал (сечением 1×5 мм² и длиной 30 мм) с прозрачными окнами в центре. Кровь в кювету поступала по полиэтиленовой трубке из шприца, равномерное движение поршня которого обеспечивалось электромотором с редуктором. В шприц помещался стержень магнитной мешалки. Расход крови задавался числом оборотов рабочего вала редуктора и контролировался фотоэлектрическим регистратором капель на выходе из кюветы.

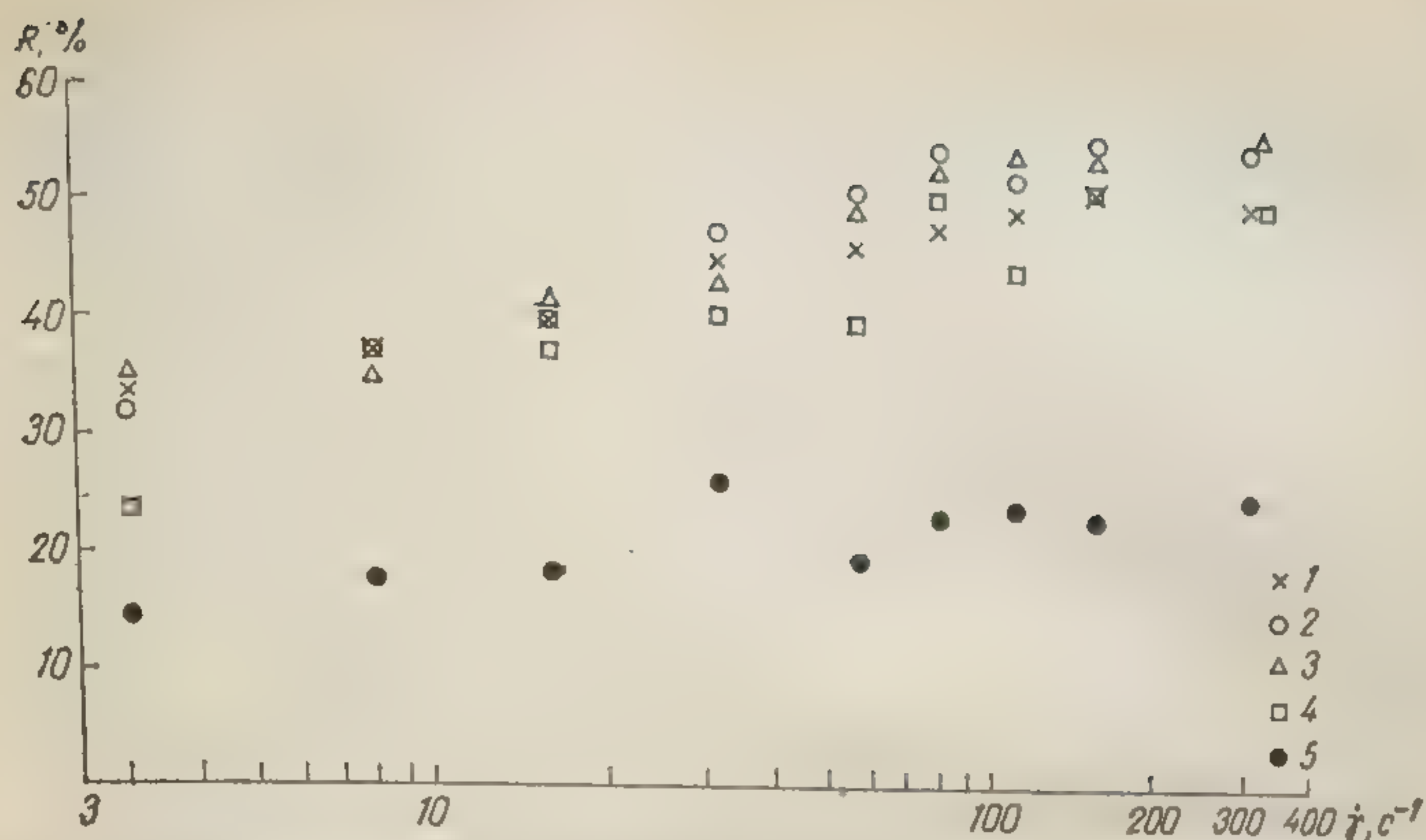


Рис. 10.5. Зависимость установившихся значений яркости от скорости сдвига.

1 — $H=0.6$; 2 — $H=0.5$; 3 — $H=0.4$; 4 — $H=0.2$; 5 — $H=0.1$.

кислородом, центрифугировали при 3000 об/с в течение часа, после чего приготавливали суспензии эритроцитов различной концентрации. Вязкость суспензии была не менее $0,002 \text{ Па} \cdot \text{с}$ (см. раздел 6.1), поэтому характерное время установления стационарного потока составляло $\sim 0,5 \text{ с}$, число Рейнольдса при наибольшей скорости $\sim 0,02 \text{ м/с}$ не превышало 10, так что длина гидродинамического начального участка в канале была не более $0,3 \text{ см}$, т. е. развитие течения заканчивалось до окна канала (см. раздел 15.2.1). Во время опыта ($\leq 3 \text{ мин}$) содержание кислорода в крови практически не менялось.

Эксперимент с кровью одного и того же животного состоял из многочисленных стандартных эпизодов, в каждом из которых поршень шприца, заполненного свежей порцией крови, сообщали скорость и включали регистрацию сигнала яркости. После достижения стационарной скорости производили мгновенную остановку потока, калибровку прибора по стандартам и затем повторный разгон. Далее эпизод повторялся при новом значении скорости и (или) показателя гематокрита. Эксперименты проводили при комнатной температуре.

Поскольку отражение определяется главным образом поверхностными слоями крови, то в качестве характерной принималась скорость сдвига у стенки кюветы, вычисленная по ньютоновской модели.

Рассеяние света текущей кровью было больше, чем покоящейся, и в определенном диапазоне кровотока яркость крови тем выше, чем он больше (рис. 10.5). Исследованный диапазон скоростей сдвига включал значения $3 \div 300 \text{ с}^{-1}$, при скоростях сдвига более 80 с^{-1} зависимость яркости от $\dot{\gamma}$ становится более пологой, стремясь к насыщению. Семейство таких «статических» характеристик для разных показателей гематокрита обнаруживает возрастание яркости крови при увеличении концентрации эритроцитов в диапазоне $H = 10 \div 40\%$. Однако при $H = 60\%$ светорассеяние уменьшается, что согласуется с данными [447, 612]. Изменения рассеяния в движущейся крови по сравнению с покоящейся оказываются наибольшими в

крови лошади (с усиленной агрегацией), несколько меньшими в крови свиньи (с умеренной агрегацией) и исчезают при добавлении поверхностно-активных веществ, разрушающих агрегаты. В крови быка наблюдались едва заметные изменения оптического сигнала; в молоке, которое содержит неагрегирующиеся жировые шарики, они отсутствовали совсем (см. рис. 10.7).

Эти данные свидетельствуют в пользу гипотезы о преимущественно агрегационной природе зависимости оптического сигнала от скорости (см. раздел 10.3). Гидродинамические силы, стремящиеся разъединить эритроциты, малы при небольших скоростях сдвига, а с увеличением их растут. Это соответствует и восходящему характеру экспериментальных кривых $R(\dot{\gamma})$ (рис. 10.5). Можно предположить, что при $\dot{\gamma} = 80 \text{ с}^{-1}$ происходит полное разрушение эритроцитарных агрегатов в пристенных слоях. При малом H агрегация должна быть затруднена, что соответствует небольшой крутизне зависимости $R(\dot{\gamma})$ при $H = 10\%$.

Чем меньше исходная скорость сдвига в потоке, тем большая степень агрегированности достигается при исходном течении и тем меньше разность показателей рассеяния света между движущейся и покоящейся кровью (ΔR). Эта тенденция лучше всего проявляется в крови с высоким показателем гематокрита. При турбулизации потока светорассеяние быстро увеличивается [512].

10.4.4. Светорассеяние при переходных режимах течения

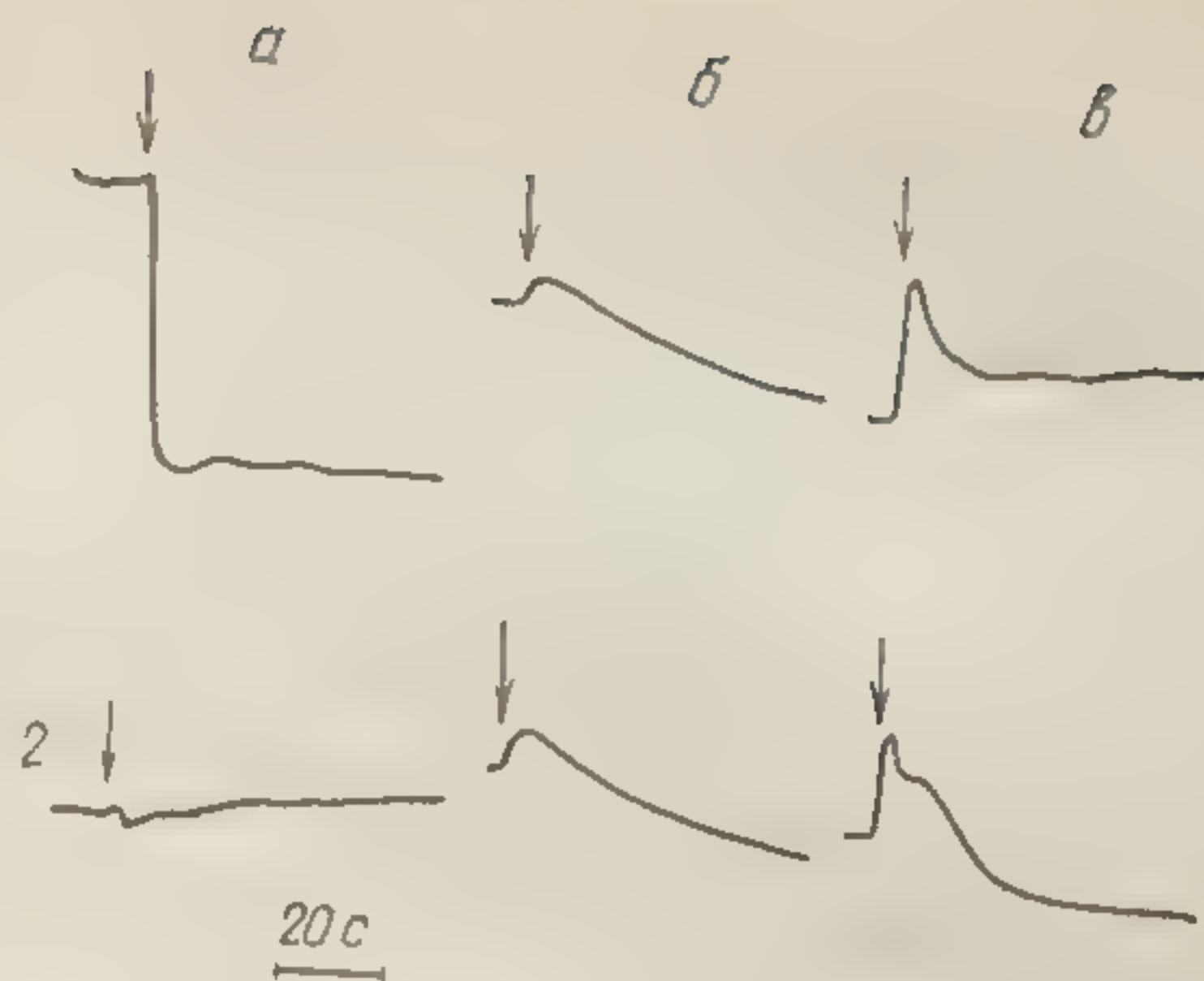
Уменьшение светорассеяния кровью после прекращения интенсивного размешивания положено в основу метода «силлектометрии», предназначенного для изучения ее агрегационных свойств [193, 360, 613]. Модифицированная схема установки описана в статье [56].

Кювету помещали на стол магнитной мешалки ММ-3, модернизированной так, чтобы обеспечивать мгновенное прекращение размешивания. Верхняя крышка кюветы является датчиком, в нее вмонтированы осветительная лампа и два фоторезистора СФ2-1, имеющие наибольшую чувствительность в красной части спектра. Нижняя крышка кюветы сделана съемной для промывки кюветы и для вкладывания в нее перемешивающего стержня (из магнитного материала в полиэтиленовой оболочке). Изменения рассеяния света в процессе агрегации эритроцитов воспринимались фоторезисторами, включенными в плечи измерительного моста. Регистрация оптического сигнала проводилась с точностью не менее 1%, результирующая погрешность определения интервалов времени на агрегационной кривой не превышала 7%.

Исходная дезагрегация эритроцитов достигалась интенсивным размешиванием в течение 30—40 с и контролировалась по установлению пера самописца на постоянном уровне. Затем мешалку внезапно останавливали и не-

Рис. 10.6. Характер агрегационных кривых для крови кошки (а), кролика (б) и козы (в).

1 — суспензии эритроцитов в плазме, 2 — то же с добавкой раствора, снижающего агрегационные свойства эритроцитов.



прерывно в течение 60 с регистрировали уменьшение интенсивности света, рассеиваемого кровью.

На рис. 10.6 сопоставлены кривые, зарегистрированные для крови с ярко выраженной (кошка) и слабой агрегацией (кролик, коза). Преимущественно агрегационная природа изменения оптического сигнала в этих опытах доказывается рассуждениями, аналогичными приведенным выше (см. стр. 136).

В качестве параметра, характеризующего скорость агрегации, обычно вводится время $\tau^{1/2}$, в течение которого амплитуда изменения оптического сигнала уменьшается вдвое. Параметр $\tau_{1/2}$ уменьшается, а значит, скорость агрегации возрастает с увеличением концентрации эритроцитов, причем в логарифмической шкале эта зависимость линейна [613]). Силлектограммы использовались и при изучении влияния плазменных добавок на агрегируемость эритроцитов. Смещение эритроцитов бычьей крови с плазмой других животных, у которых наблюдалась агрегация, не приводит к изменению светорассеяния. Эритроциты свиной крови быстро агрегируют как в собственной плазме ($\tau_{1/2} = 3$ с), так и в плазме крови лошади ($\tau_{1/2} = 3$ с) и быка ($\tau_{1/2} = 2,4$ с). Эритроциты крови лошади, довольно быстро агрегирующие в своей плазме ($\tau_{1/2} = 1,8$ с), медленнее слипаются в плазме свиной ($\tau_{1/2} = 3,4$ с), а в плазме быка происходит агглютинация. Для суспензий эритроцитов в растворах декстрана $\tau_{1/2}$ быстро уменьшается с увеличением концентрации декстрана: $\tau^{1,2} > 60$ с при массовой концентрации декстрана $C = 1\%$, а при $C = 2\%$ — $\tau^{1/2} = 1,9$ с. При большом содержании декстрана $\tau^{1/2}$ увеличивается, что, по-видимому, обусловлено увеличением вязкости. С зависимостью вязкости плазмы от температуры связывают и увеличение скорости агрегатообразования, наблюдаемое с ростом температуры. Изменение pH на результаты силлектометрических измерений не влияет [167]). Установлено достоверное соответствие между концентрацией фибриногена и параметром $\tau_{1/2}$ [582]. Кривые изменения яркости

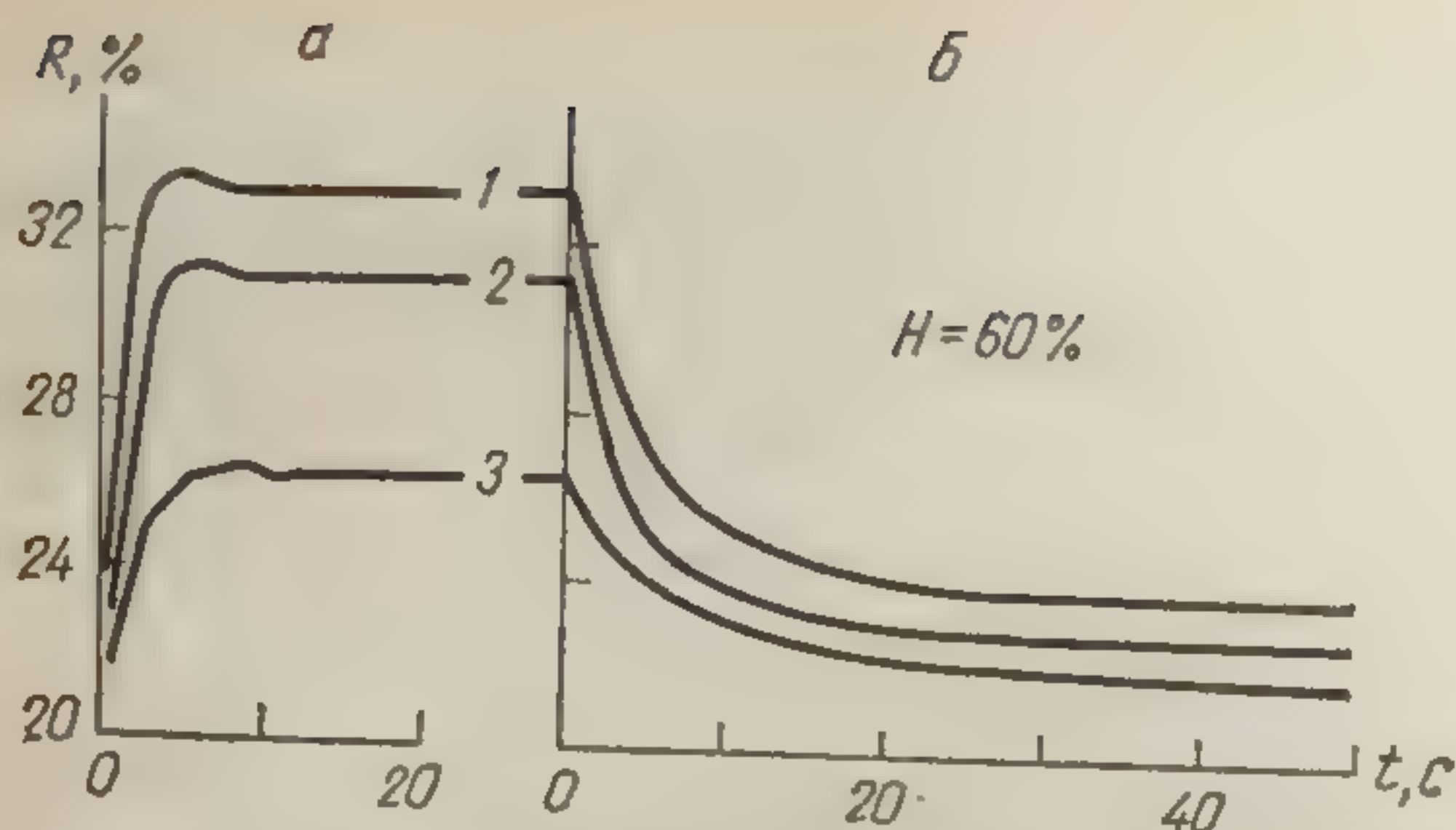


Рис. 10.7. Изменение оптического сигнала во времени (свиная кровь): а — разгон, б — остановка; 1 — $\dot{\gamma}=113 \text{ с}^{-1}$, 2 — $\dot{\gamma}=60 \text{ с}^{-1}$ и 3 — $\dot{\gamma}=13 \text{ с}^{-1}$.

после прекращения размешивания использовали при попытке оценить силу межэритроцитарного взаимодействия [339].

В проточных системах остановка потока сопровождается уменьшением отражения света [54, 57, 259]. Время уменьшения яркости крови после остановки, как и в силлектометрии, занимало около 60 с (рис. 10.7). При разгоне потока, вызывающем быстрое разрушение агрегатов под действием практически мгновенно развивающегося большого напряжения сдвига, яркость устанавливается за 3–15 с. Полученные из оптических данных временные оценки согласуются с результатами непосредственной микроскопии при переходных режимах [130, 486]. Скорость агрегации зависит от числа неагрегированных эритроцитов и расстояния между ними (см. раздел 8.2), поэтому снижение яркости при остановке потока развивается во времени неравномерно: вначале быстро, затем медленнее. Обнаружившееся в опытах дальнейшее слабое уменьшение яркости (при $t > 60 \text{ с}$), возможно, связано с началом оседания агрегатов. Наблюдаемые на некоторых кривых «горбы» (см. рис. 10.7) имеют сходство с колебаниями интенсивности проходящего света (см. стр. 130), и, возможно, также обусловлены вращением и ориентацией частиц.

Анализ времен переходных процессов также свидетельствует о преобладании агрегационного механизма над ориентационным в формировании оптического сигнала. Механизмы дезориентации, как и сближения эритроцитов, включают броуновское движение, движение по инерции и остаточное движение в кювете (см. стр. 100). Первое из них дает слишком большое ($\sim 10^3 \text{ с}$) время дезориентации, второе — слишком малое ($\sim 1 \text{ с}$) и только третье может приниматься во внимание. Однако время реального действия этого механизма не превышает времени образования бесформенных агрегатов, т. е., как правило, первых 20 с после остановки [130].

Возможен еще и механизм упругого восстановления формы эритроцитов, но для него время изменения сигнала при остановке должно быть таким же, как и время переходного сигнала при разгоне, что не соответствует данным опыта.

В описании метода силлектометрии [613] отмечался экспоненциальный ход изменения яркости остановленной крови. Пробная обработка (проведена В. В. Киликовским) кривых, снятых [54, 57] при разгоне и остановке крови свиньи и лошади, показала, что изменение сигнала отражения после остановки может быть описано суммой не менее двух экспонент; коэффициенты при экспонентах растут с увеличением исходной скорости сдвига, а коэффициент при быстрой экспоненте имеет максимум при $H \approx 40\%$.

Зависимость времен затухания (показателей экспонент) от скорости сдвига не обнаружена.

10.4.5. Рассеяние света движущейся кровью и вискозиметрические измерения

В силлектометрических исследованиях обнаружено [360], что параметр $\tau_{1/2}$, характеризующий скорость образования агрегатов, возрастает с увеличением вязкости жидкой фазы (использовались эритроциты свиньи в растворах декстрана разной концентрации). Зависимость $\tau_{1/2}$ от вязкости нелинейна и наиболее сильно проявляется при низких концентрациях эритроцитов.

Связь оптического эффекта с зависимостью от времени момента сил, действующих на неподвижный цилиндр ротационного вискозиметра при разгоне и остановке [227, 578], исследована в опытах с суспензиями эритроцитов ($H = 45\%$) в физиологическом растворе и в плазме с разной концентрацией фибриногена. Кровь предварительно размешивали, а затем подвергали сдвигу при $\dot{\gamma} = 0,05 \text{ с}^{-1}$; запись вращающего момента велась в течение 30 мин с момента начала движения [578]. Регистрацию яркости производили в том же вискозиметре, причем сначала кровь подвергали сдвигу при $\dot{\gamma} = 200 \text{ с}^{-1}$, чем достигалась монодисперсность, а затем скорость сдвига уменьшалась до $0,05 \text{ с}^{-1}$ и регистрировалась яркость. Для суспензии эритроцитов в растворе Рингера изменения оптического и механического сигналов были незначительны; в плазменных суспензиях яркость существенно уменьшалась, а механический момент в течение первой минуты быстро возрастал, а затем уменьшался, видимо, за счет формирования пристенного слоя, который на яркость влияет слабо. В этих опытах установлена также линейная зависимость вязкости и яркости крови от массовой концентрации фибриногена (от 0 до 1%) при $\dot{\gamma} = 1 \text{ с}^{-1}$.

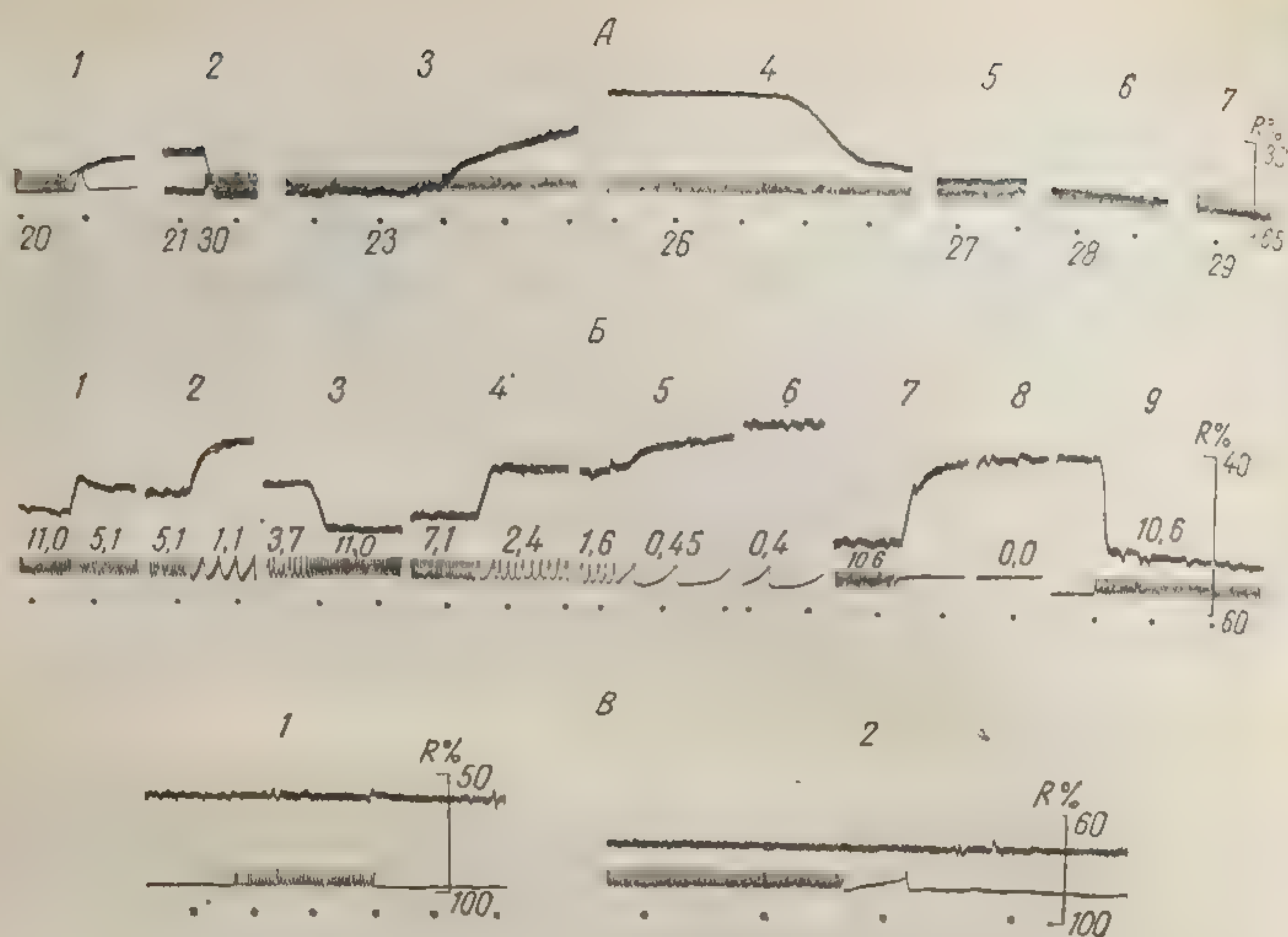


Рис. 10.8. Осциллограммы яркости крови в проточной кювете.

А — сопоставление изменений яркости крови наркотизированной кошки при остановке потока 1—2 и асфиксии 3—7. Б — изменения яркости крови при заданных изменениях скорости кровотока (расход по этапам дан в мл/мин). В — отсутствие типичного изменения яркости при остановке потока бычьей крови (1) и молока (2). На всех кривых сверху вниз: яркость крови (калибровка справа) в % относительно стандарта МС — 14; отметки каплей крови на выходе из кюветы; отметка времени от начала опыта (10 с).

10.5. Оптические измерения в условиях организма

Для непрерывного измерения количества гемоглобина и оксигемоглобина на практике часто используются оксигемометры, регистрирующие интенсивность света, отражаемого или пропускаемого кровью в проточной кювете [45]. Для сопоставления оксиметрического сигнала с агрегационным в условиях живого организма были проведены эксперименты на животном [54]. Кровь под артериальным давлением животного поступала из бедренной артерии наркотизированной кошки в проточную кювету, а из нее возвращалась через фотометрический датчик в вену. Измерения ($\lambda = 0,65$ мкм) показывают, что трехминутная асфиксия сопровождается снижением оптического сигнала от 56% до 21% и это соответствует уменьшению содержания кислорода в артериальной крови с 17 до 1%. В тех же условиях внезапная остановка потока также сопровождается уменьшением сигнала от 56% до 43% (рис. 10.8). Таким образом, по амплитуде сигнал на остановку кровотока составляет не менее трети сигнала, вызываемого резким снижением содержания O_2 . В опытах с асфиксией, как и в других случаях, фотометрическая оценка изменений окси-

генации оказывается крайне затруднительной, поскольку кровоток существенно изменяется, а за изменением кровотока следует изменение яркости даже без всяких перемен в кислородном насыщении крови. Последнее доказано с помощью искусственных изменений кровотока (с применением зажима на трубке перед кюветой) при постоянной принудительной вентиляции легких. Таким образом, суммарный фотометрический сигнал текущей крови включает в себя как агрегационную (скоростную), так и оксигеметрическую (химическую) составляющие.

При достаточной чувствительности фотометрической системы оптический сигнал, зарегистрированный на кровеносном сосуде, либо на трубке, вставленной в сосуд, колеблется около некоторого среднего значения синхронно с колебаниями артериального давления [58]. Сходная пульсация оптического сигнала зарегистрирована в крупных сосудах и сердце при введении в них стекловолоконных датчиков [376, 447]. Очевидно, что эти колебания имеют скоростное происхождение (см. также [55]).

10.6. Соотношение фотометрических сигналов отраженного и проходящего света

При изменении скорости кровотока отражение (R) и светопропускание (T) изменяются в разных направлениях, т. е. увеличение одного сигнала сопровождается уменьшением другого. Если регулировкой чувствительности фотоприемников уравнивать амплитуды изменений обоих сигналов, то получаются две кривые близкой формы [58]. Можно доказать, что при независимом от γ поглощении света и при постоянном соотношении между светом, воспринимаемым каждым из приемников и полным его потоком, рассеянным в соответствующую полусферу, справедливо равенство

$$\Delta R/(\Delta R)_{\max} + \Delta T/(\Delta T)_{\max} = 0$$

Данные опыта [58] удовлетворяют этому соотношению с небольшой погрешностью, что говорит в пользу независимости поглощения света кровью от скорости сдвига, т. е. от агрегации эритроцитов.

Кислородные составляющие сигналов изменяются в одном и том же направлении. Например, при обеднении крови кислородом и постоянной скорости течения, величина обоих сигналов уменьшается. Учитывая эти свойства кислородной и скоростной составляющих каждого из сигналов, можно использовать скоростную составляющую одного сигнала для компенсации аналогичной составляющей другого. При этом чувствительность системы к содержанию кислорода возрастает.

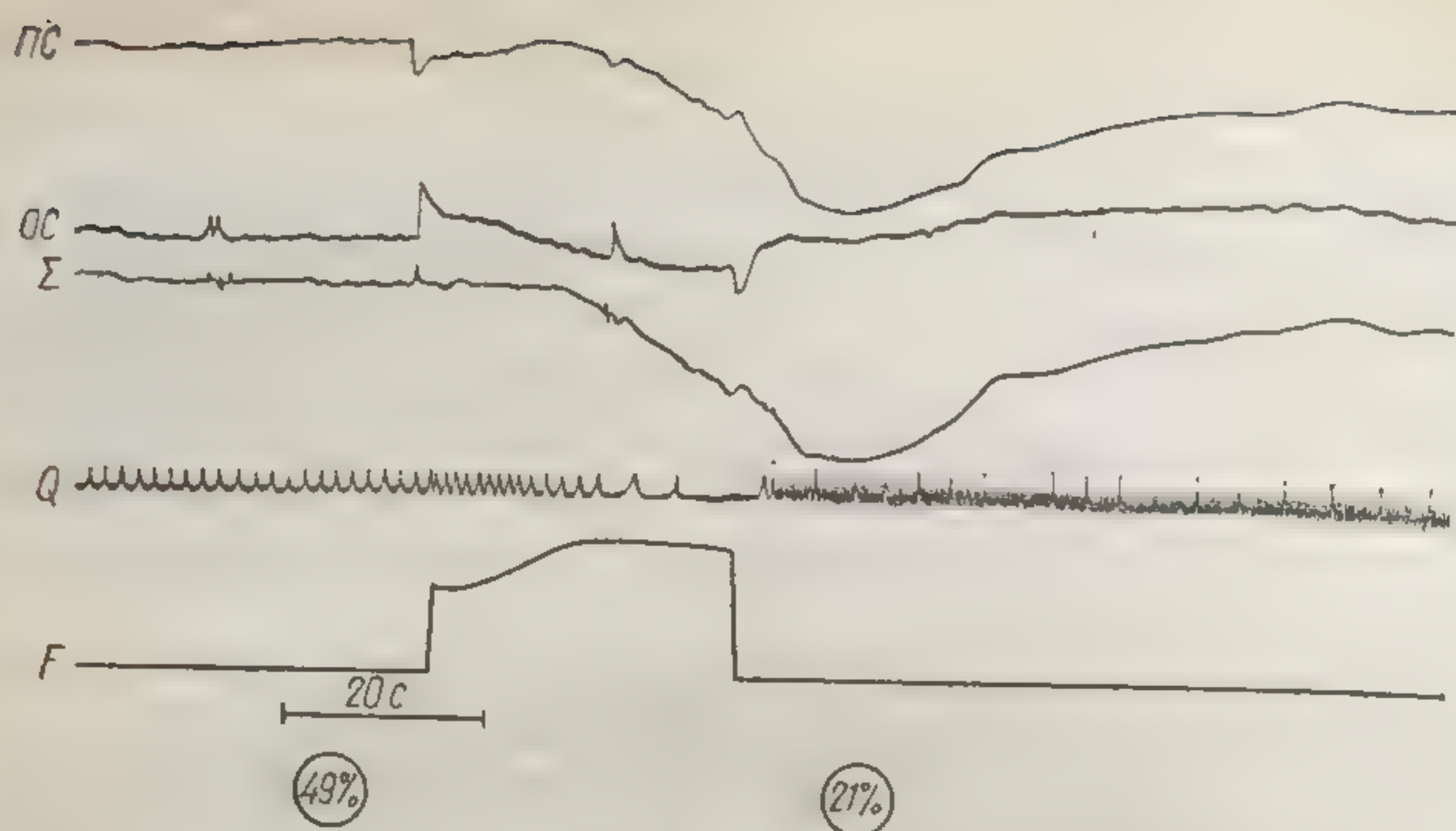


Рис. 10.9. Различия в показаниях оксигеометров, измеряющих интенсивность проходящего (ПС) и отраженного света (ОС) и суммирующего ОС и ПС-сигналы при изменениях кровотока (Q), сопровождающих изометрическую активацию икроножной мышцы (F).

В кружках — результаты газометрических определений насыщения гемоглобина кислородом.

В качестве примера рассмотрим явления, развивающиеся у наркотизированной кошки, когда проточный датчик, измеряющий оба оптических сигнала, включался в бедренную артерию*. В обоих фотометрических трактах фоторезисторы включены в схему неравновесных измерительных мостов. Сигналы с нагрузки мостов подаются на истоковые повторители (ИП) отраженного (ОС) и проходящего (ПС) света и далее — на выходные ячейки.

При включении устройства и наличии кровотока на проточной кювете вначале производится балансировка мостов ОС и ПС на нули по показателям стрелочных приборов, отсчитываемым визуально. Затем зажимом кровоток по кювете прекращается (тестирующая остановка кровотока). При этом показания выходных микроамперметров изменяются неодинаково. Спустя 60 с после начала тестирующей остановки, т. е. спустя характерное время агрегации, ручка изменения чувствительности того тракта, где скоростной сигнал больше, поворачивается так, чтобы амплитуда отклонений стрелок микроамперметров в ОС и ПС была одинаковой. При этом стрелка сумматора автоматически устанавливается на нуль (выходной сигнал сумматора равен нулю, скоростная составляющая скомпенсирована). Далее зажим снимается и ведется основной эксперимент на животном, в котором теперь сумматор не воспроизводит скоростную составляющую сигналов ОС и ПС, а выдает сигнал, обусловленный лишь изменениями их кислородных составляющих. Дальнейший ход эксперимента приведен на рис. 10.9, на котором четко видно происходящее под влиянием сокращения икроножной мышцы резкое уменьшение кровотока (вплоть до остановки на 10—15 с), которое, как и его увеличение после сокращений, затрудняет использование известных способов оксигеометрии. Независимые газометрические определения показали, что в крови, протекавшей через датчик до мышечного сокращения, насыщение кислородом составляло 49% (эта цифра указана в первом кружке на рис. 10.9); второй кружок (21%) — среднее насыщение крови кислородом в начальный 20-секундный период гиперемии сразу после сокращения. Кривая сумматора выявляет отношения, сходные с газометрическими, тогда как ОС-кривая вообще не выявляет никакого снижения пока-

* В разработке принципа компенсационного датчика и соответствующей аппаратуры принимал участие Н. И. Никифоров.

заний, вопреки газометрическим результатам, т. е. здесь регистрируется ложное отсутствие изменений. Детальный анализ отклонений показывает, что ПС-кривая дает более значительные относительные отклонения, чем изменения Σ -сигнала (и более значительные, чем изменения по данным газометрии). Это соответствует тому, что изменения скоростной и кислородной ПС-составляющих при ускорении кровотока на фоне одновременного уменьшения насыщения крови кислородом имеют одно и то же направление: в данном случае скоростной сигнал имитирует дополнительное снижение O_2 -насыщения.

В других экспериментах производили регистрацию изменений насыщения кислородом венозной крови при ограничении артериального притока к икроножной мышце кошки и в ходе последующей гиперемии.

Сопоставление измеренных величин ОС-, ПС- и Σ -сигналов с соответствующими результатами газометрических определений насыщения крови кислородом также показало, что только Σ -сигнал изменяется однонаправленно с результатами газометрических определений и относительно независимо от изменений скорости кровотока. Изменения же ОС- и ПС-сигналов по отдельности не имели однозначной связи с изменениями насыщения крови кислородом при одновременном изменении и скорости кровотока, и насыщения крови кислородом.

10.7. Теоретические модели

Чтобы по данным оптических измерений получить количественную информацию об агрегационном состоянии крови, необходимо знать соотношения, связывающие измеряемые показатели с параметрами, характеризующими концентрацию, размер и форму эритроцитов и их агрегатов. Существующие теории рассеяния света суспензиями частиц не дают решения задачи: главные трудности возникают в связи с тем, что кровь — сильно концентрированная суспензия частиц, различающихся по форме и размерам. Теория многократного рассеяния света дисперсными системами из объектов произвольной формы в общем виде разработана в статьях [574—576], однако практические расчеты по этой теории требуют использования сложных математических методов и малодоступных физических сведений. Для прохождения нормально падающего света через плоский слой суспензии эритроцитов в предположении, что все излучение рассеивается в переднюю полуплоскость, при ряде дополнительных упрощений из общей теории следует формула [576]

$$\frac{I}{I_0} = e^{-\sigma_a d} \left[e^{-\sigma_s d} + Q(1 - e^{-\sigma_s d}) \right]$$

где $\sigma_a = \varepsilon C$ и $\sigma_s \sim N(1-N)$ имеют смысл показателей поглощения (ср. стр. 124) и рассеяния, C концентрация гемоглобина, d — толщина слоя, I — интенсивность прошедшего через слой света, воспринимаемая приемником, I_0 — интенсивность падающего света, Q — доля излучения, воспринимаемая при-

емником, от общего количества рассеянного излучения. Эта формула была применена [144, 417] к экспериментальным данным по прохождению света через слои крови при разных H .

Существенное упрощение разрешения задачи о переносе излучения дает так называемый двухпоточный метод, при котором используются уравнения Кубелки — Мунка для доли излучения, пропущенного T и отраженного R слоем вещества (по отношению к падающему излучению):

$$\frac{dT}{dx} = -(\kappa + f)T + fR, \quad \frac{dR}{dx} = (\kappa + f)R - fT$$

Здесь κ и f имеют смысл показателей поглощения и рассеяния элементарного слоя. Применимость этих уравнений ограничена предположением о равномерном освещении слоя (обычно образец крови освещается направленным пучком света). По этим уравнениям из экспериментальных данных [144] вычислялись [361] параметры κ и f . Несмотря на общее сходство, количественные расхождения расчетных и экспериментальных значений оказались существенными. К этому подходу близок метод, основанный на теории диффузии фотонов [367, 419]. Уравнение для плотности фотонов $p(x)$ при нормальном падении потока на плоский слой рассеивающей среды имеет вид:

$$\frac{d^2p}{dx^2} - \frac{p}{D\tau} = \frac{I_0}{DS} \exp \left[-x \left(\frac{1}{L} + \frac{1}{S} \right) \right]$$

Здесь D — коэффициент диффузии фотонов, τ — «время жизни» фотона, I_0 — поток излучения падающего на единицу площади, L — «длина поглощения», S — «длина рассеяния». Уравнение диффузии фотонов применялось [366, 610] к данным о распространении в толстом слое крови пучка света ограниченных размеров. Сравнение результатов вычислений отражения в зависимости от длины волны и концентрации эритроцитов с данными экспериментов [144] показывает, что, как и для теории Кубелки — Мунка, некоторые общие черты явлений могут быть предсказаны [610], однако количественное несовпадение значительно. В рамках модифицированного уравнения переноса излучения, в которое входит параметр, характеризующий направленное распространение излучения [473], производились вычисления отражения применительно к волоконному датчику, состоящему из одного излучающего и одного принимающего волокна, но этот метод расчета требует экспериментальной проверки.

Для описания пропускания и отражения света слоем крови предлагались также приближенные уравнения, полученные на основе рассмотрения процессов рассеяния в тонком слое суспензионной среды [441]. Оптические параметры рассматривались как функции толщины слоя, концентрации частиц, угла и анизотропии рассеяния. Характер зависимости отраже-

ния от концентрации эритроцитов и насыщения крови кислородом удовлетворительно согласуется с диффузионной теорией и данными литературы.

Для исследования свойств отдельных эритроцитов и их суспензий малой концентрации эритроциты моделировались сферой с оболочкой (см. например [451], а также раздел 10.2). Предлагалась схема для изучения распределения эритроцитов по размерам на основе измерения прозрачности [117]; она справедлива при сильном разбавлении крови.

Перечисленные методы основаны преимущественно на допущении об определенной и неизменной форме частиц (чаще всего эллипсоидальной). Применяя указанные методы для оценки размеров эритроцитарных агрегатов, можно получить только кажущиеся характеристики. Для получения связи оптических параметров с реальным распределением эритроцитарных агрегатов по размерам необходимо уравнения, описывающие светорассеяние в суспензии и кинетику образования агрегатов, рассматривать совместно.

11. ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТЬ КРОВИ

Носителями заряда в крови служат, как известно, ионы и отрицательно заряженные форменные элементы (см. разделы 4.1 и 4.2), но суммарный электрический заряд единицы объема крови ρ_e близок к нулю (т. е. много меньше суммы отрицательных зарядов в этом объеме), так что кровь электрически квазинейтральна. По этой причине конвективный электрический ток, плотность которого есть $\rho_e v$, где v — скорость крови, исчезающе мал (порядка $10^{-5} \text{ А} \cdot \text{м}^{-2}$ и менее) и не представляет интереса для темы данной книги.

При обработке результатов электрических измерений обычно пользуются эквивалентными схемами замещения, представляющими собой комбинации электрического сопротивления и емкости, моделирующие свойства изучаемого объема крови [292]. Распространена схема, состоящая из параллельно соединенных сопротивления и конденсатора. Обычно при такой схеме замещения эксперимент обрабатывается в терминах проводимости G , емкости C и полной (комплексной) проводимости (*admittance*) Y . Эти величины связаны соотношением* $Y = G + i\omega C$, где ω — частота поля, $G = 1/R$, R — сопротивление. При последовательном соединении емкости и сопротивления в эквивалентной схеме замещения эксперимент обрабатывается в терминах активного (R) и реактивного ($1/i\omega C$) сопротивлений, а также импеданса $Z = R + 1/i\omega C$.

Электрические свойства, не зависящие от конструкции электродов и измерительной ячейки, — удельное сопротивление r , проводимость k и диэлектрическая проницаемость ϵ . Удельная проводимость есть коэффициент пропорциональности, связывающий плотность тока j с напряженностью электрического поля E в законе Ома $j = kE$.

* О комплексных характеристиках колебательных процессов см. сноску на стр. 45.

Диэлектрическая проницаемость ϵ — безразмерная величина, показывающая во сколько раз уменьшается сила взаимодействия электрических зарядов при переносе их из вакуума в однородную изотропную среду, если расстояние между зарядами остается неизменным. В анизотропной среде проводимость и диэлектрическая проницаемость являются тензорными величинами. Зависимость проводимости и диэлектрической проницаемости от частоты поля (дисперсия) обусловлена свойствами атомов, молекул и ионов, входящих в состав среды, а также ее внутренней структурой.

Удельные величины приближенно связаны с экспериментально измеряемыми проводимостью и емкостью: $G = kA/d$, $C = \epsilon\epsilon_0 A/d$, где A — площадь поверхности электрода, d — расстояние между ними, $\epsilon_0 = 8,85 \cdot 10^{-12}$ Ф/м — электрическая постоянная. Ниже под термином проводимость подразумевается удельная проводимость.

Обычно измерения производятся в переменном электрическом поле при частотах порядка 10 кГц, чтобы исключить поляризационные явления на электродах. Поляризационные эффекты можно рассматривать как появление в электрической цепи дополнительной емкости C_p и сопротивления R_p на каждом электроде [527]. Расчеты показали, что $R_p = 10$ Ом для платиновых электродов площадью 1 см^2 при частоте 1 кГц. С целью снижения поляризованных эффектов иногда пользуются четырехэлектродной схемой (см. например, [586]).

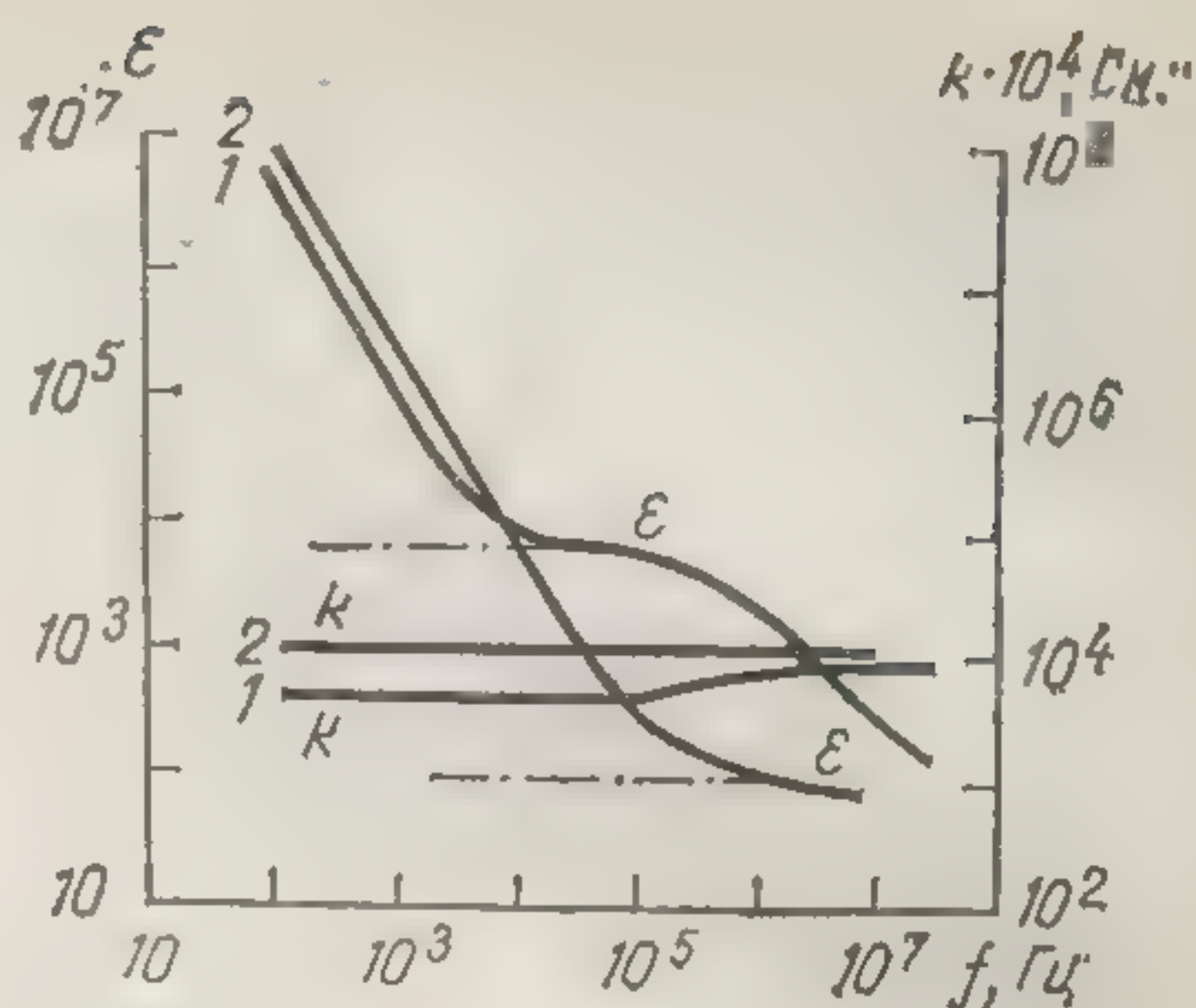
11.1. Факторы, определяющие электрические свойства покоящейся крови

11.1.1. Частота электрического поля

Измерения в широком диапазоне частот [121, 290, 527] демонстрируют увеличение электропроводности крови в области частот выше 100 кГц и уменьшение ее диэлектрической проницаемости с ростом частоты (рис. 11.1). Зависимость электрических показателей от частоты в этом диапазоне обычно называют β -дисперсией. Считают, что α -дисперсия (в области низких частот) в крови отсутствует [121, 290, 527] (см. однако [3, 30]). Емкость крови в диапазоне частот $20 \div 100$ кГц не менялась [290].

Частотная дисперсия диэлектрической проницаемости и электропроводности не отличается для плазмы от дисперсии для растворов электролитов (KCl или NaCl) той же проводимости [121]: проводимость плазмы не меняется, диэлектрическая проницаемость падает в диапазоне низких частот (см. рис. 11.1). Предельные значения диэлектрической постоянной и электропроводности цельной крови человека при низких (ϵ_n , k_n) и высоких (ϵ_∞ , k_∞) частотах равны соответственно [121] $\epsilon_n = 7350$, $k_n = 4,9 \cdot 10^{-1}$ См/м; $\epsilon_\infty = 160$, $k_\infty = 9 \cdot 10^{-3}$ См/м. Низкая проводимость при малых частотах обусловлена емкостью мембраны эритроцита (около 10^{-2} Ф/м²). β -Дисперсию диэлектрической проницаемости обычно связывают с присутствием эритроцитов, а также с дипольной поляризацией молекул гемоглобина и белков плазмы [289, 322, 527]. Диапазон частот, при которых обнаруживается дисперсия, зависит от размера молекул [322]: для

Рис. 11.1. Спектры диэлектрической проницаемости ϵ и проводимости k в крови с гепарином (1) при $H=0,45$ и плазмы (2) человека; пунктир — ϵ после внесения поправок на электродный импеданс [121].



альбумина и глобулинов дисперсия характерна в диапазоне $1 \div 10$ МГц; глобулины, липопротеиды и другие большие молекулы дают рост диэлектрической проницаемости в области 1 кГц. Дисперсия при гипервысоких частотах относится полностью к молекулам «свободной» воды. Вклад в частотную зависимость исследуемых параметров (преимущественно на низких частотах) вносит поляризация, связанная с поверхностной проводимостью взвешенных частиц [527].

В отличие от оптических методов, процедура электрических измерений может быть причиной возникновения в крови мелкомасштабных движений.

В области сверхвысоких частот (> 10 МГц) обнаружена ориентация эритроцитов в переменном электрическом поле [303, 329]. Для исследования этого эффекта разбавленную кровь помещали в тонкую прозрачную щель между электродами и фотографировали с электронной вспышкой. На процесс ориентации влияли частота и напряженность поля, проводимость раствора, содержащего эритроциты, объем эритроцитов и количество гемоглобина. Микроскопирование [303] обнаружило вращение эритроцита и деформации его оболочки при изменении ориентации под действием высокочастотного поля. Эритроциты, помещенные в гипотонический раствор, вытягивались в направлении поля. Направление ориентации в переменном электрическом поле [528] считается соответствующим минимуму потенциальной энергии частицы.

Приложение к крови внешнего переменного электрического поля может вызвать не только ориентацию, вращение и деформацию эритроцитов, но и вызвать их поступательное движение (электрофорез). В разбавленной крови эритроциты будут совершать колебательные смещения вдоль поля с амплитудой $s \sim \omega^{-2}$ и скоростью $v \sim \omega^{-1}$ при $\omega > 10^6$ Гц. При нормальной концентрации движение эритроцитов может стать беспорядочным (из-за взаимодействий), т. е. будут иметь место флуктуации, энергия которых черпается из приложенного поля.

11.1.2. Температура

Изменение температуры заметно изменяет импеданс крови [120, 320]. Зависимость высокочастотного сопротивления от температуры для крови резко отличается от аналогичной зависимости для низкочастотного сопротивления и сопротивле-

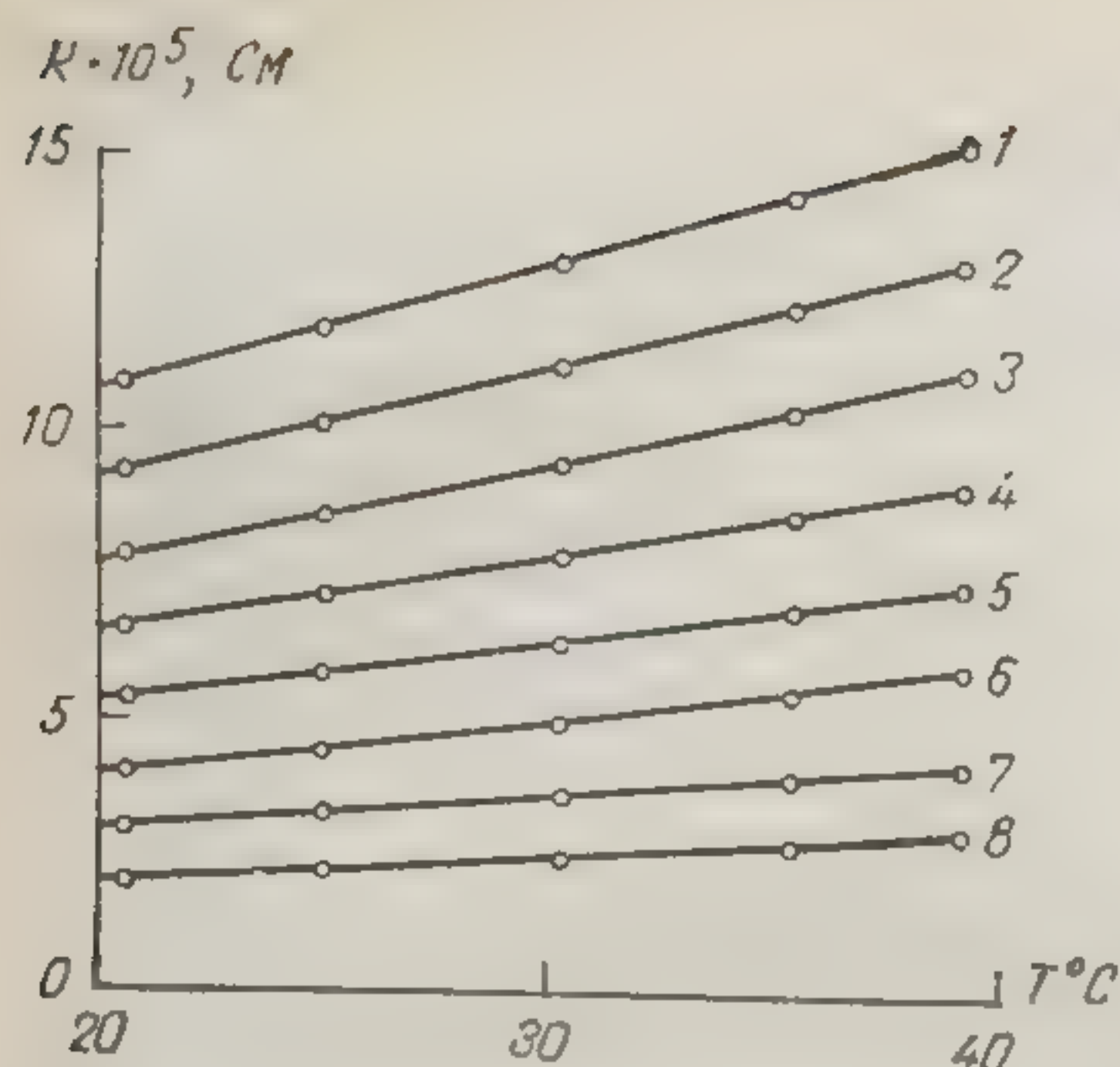


Рис. 11.2. Электропроводность консервированной крови человека при разных H [243]:

1 — плазма, 2 — $H=9$, 3 — $H=20$, 4 — $H=30$, 5 — $H=40$, 6 — $H=50$, 7 — $H=60$ и 8 — $H=70\%$.

ния сыворотки. С увеличением концентрации эритроцитов зависимость высокочастотной электропроводности крови от температуры становится менее выраженной (см. рис. 11.2), а при достаточно плотной упаковке эритроцитов практически отсутствует [244]. Зависимость от температуры низкочастотной проводимости концентрированной суспензии эритроцитов человека имеет излом при 45°C , что свидетельствует о наступающей при этой температуре денатурации белков [120]. Температурные изменения удельного сопротивления крови нормальной концентрации в диапазоне $10\div 39^\circ\text{C}$ имеют порядок $0,015 \text{ Ом} \cdot \text{м/град}$ [534].

Зависимость низкочастотной диэлектрической проницаемости от температуры для высококонцентрированной суспензии эритроцитов человека имеет максимум при 37°C , причем он не смещается по частоте [120]. Для крови нормальной концентрации температурные изменения диэлектрической проницаемости составляют менее $0,33\%$ на 1°C [527].

11.1.3. Объемная концентрация эритроцитов

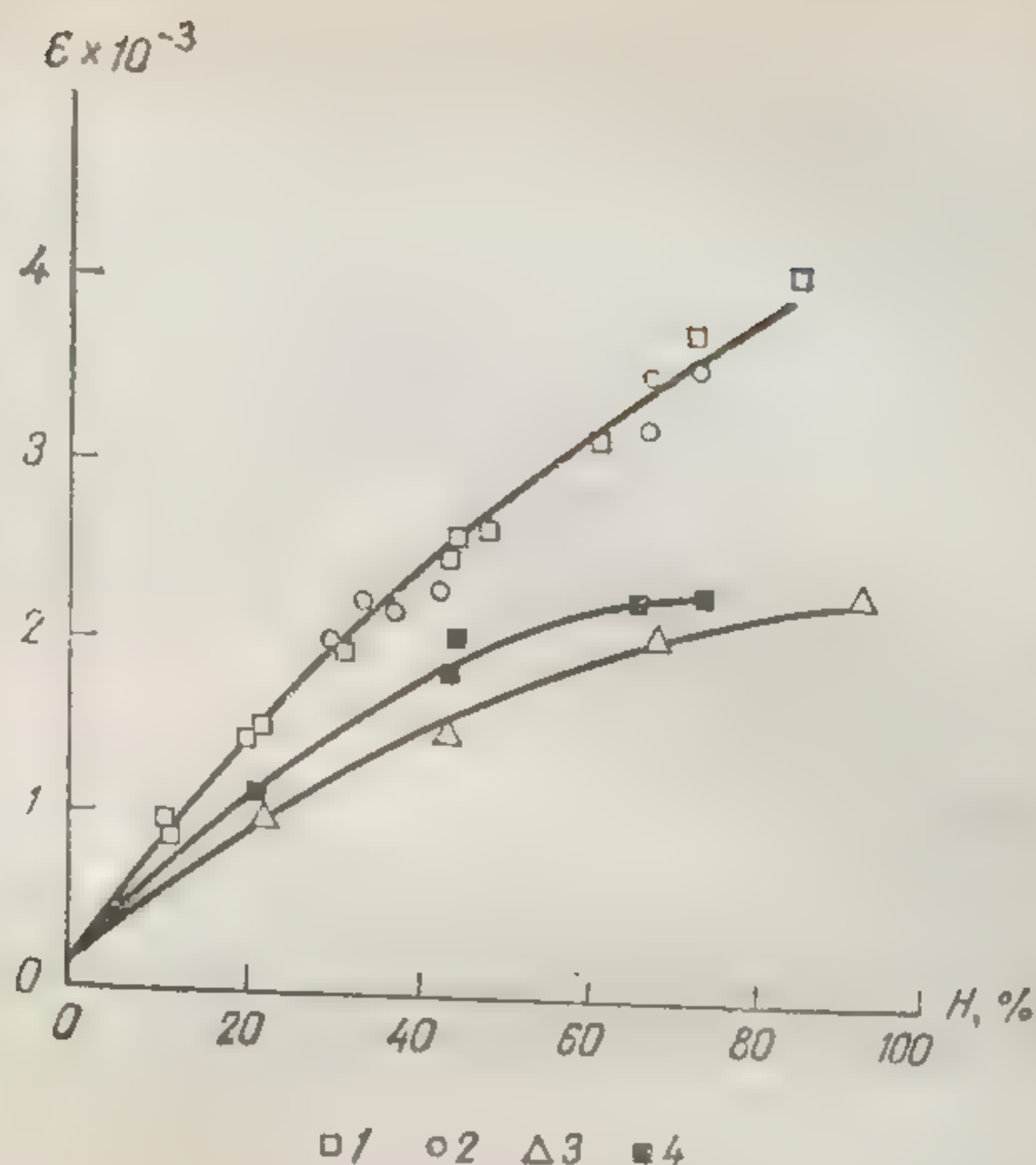
Увеличение показателя гематокрита сопровождается ростом общего импеданса [235, 320], удельного сопротивления [3, 444, 534] и диэлектрической проницаемости [291]. Эмпирическое соотношение для относительной проводимости $k_k/k_{\text{п}} = ae^{-\alpha H}$, где k_k , $k_{\text{п}}$ — соответственно проводимость крови и плазмы [312], при надлежащем подборе констант удовлетворительно описывает данные опыта.

11.1.4. Форма и размеры эритроцитов

Увеличение размера эритроцитов по данным [320] приводит к увеличению общего импеданса крови. Однако в этих исследованиях менялось осмотическое давление в плазме, что в свою

Рис. 11.3. Зависимость диэлектрической проницаемости $\epsilon \cdot 10^{-3}$ суспензии эритроцитов от их концентрации и формы [291]:

1 — эритроциты собаки, 2 — кролика, 3 — овцы, 4 — сферические эритроциты кролика в сыворотке.



очередь влияло не только на форму мембраны, но и на ее физико-химические свойства (см. раздел 4). В другой работе [291] при сравнении суспензий эритроцитов разных животных в сыворотке и физиологическом растворе зависимость диэлектрической проницаемости от размеров эритроцита не была обнаружена, но выявилось влияние формы частиц (рис. 11.3). График зависимости $\epsilon(H)$ для сферических эритроцитов кролика в сыворотке не намного отличается от графика для почти сферических эритроцитов овец, но резко отличается от кривой для суспензии плоских эритроцитов собаки и кролика. Это различие возрастает с увеличением H .

11.1.5. Влияние некоторых других факторов

Белки плазмы на низких частотах несколько уменьшают электропроводность крови. На частотах выше 10^5 кГц наличие белков, наоборот, приводит к увеличению электропроводности, по-видимому, за счет свойств белковых молекул [3]. Изменения pH , pO_2 , pCO_2 в физиологических пределах не влияют на импеданс крови [320].

Электрические характеристики крови меняются в процессе свертывания [3]. Длительное увеличение сопротивления крови (без антикоагулянтов) в процессе свертывания связывают с ретракцией сгустка (см. раздел 17.1). При добавлении гепарина к свежей крови изменения сопротивления, вызванные оседанием эритроцитов, появляются через 15 мин (см. например [235]).

11.2. Электропроводность крови при вискозиметрических течениях

Экспериментальные исследования зависимости электрического сопротивления крови от условий ее движения проводились обычно в жестких стеклянных трубках разного диаметра с разным расположением электродов по отношению к потоку. Как и для оптических измерений, сопротивление нужно сопоставлять не с абсолютными скоростями, а со скоростями сдвига в потоке.

11.2.1. Результаты измерений в стационарном потоке

С ростом скорости сдвига сопротивление крови падает. При продольном расположении электродов [235, 412, 534] сопротивление крови, уменьшаясь, достигает некоторого значения насыщения при $\gamma = \gamma_{\text{нас}}$, причем $\gamma_{\text{нас}}$ для одной и той же крови зависит от диаметра трубки (рис. 11.4). При поперечном расположении электродов в круглом канале диаметром 2,4 мм в диапазоне средних скоростей сдвига ($0,44 \div 645 \text{ с}^{-1}$) тенденция к насыщению не была обнаружена [129], хотя крутизна кривых несколько уменьшалась (рис. 11.5). Эти эксперименты проводили в условиях, аналогичных тем, при которых исследовали светорассеяние движущейся кровью [54].

Исследуемая кровь поступала из шприца в цилиндрический пластмассовый канал. На расстоянии 6 см от шприца в стенках канала по его диаметру были фиксированы два платиновых электрода площадью $0,5 \text{ мм}^2$. Пробы крови свиньи, быка и кошки готовили описанным выше методом

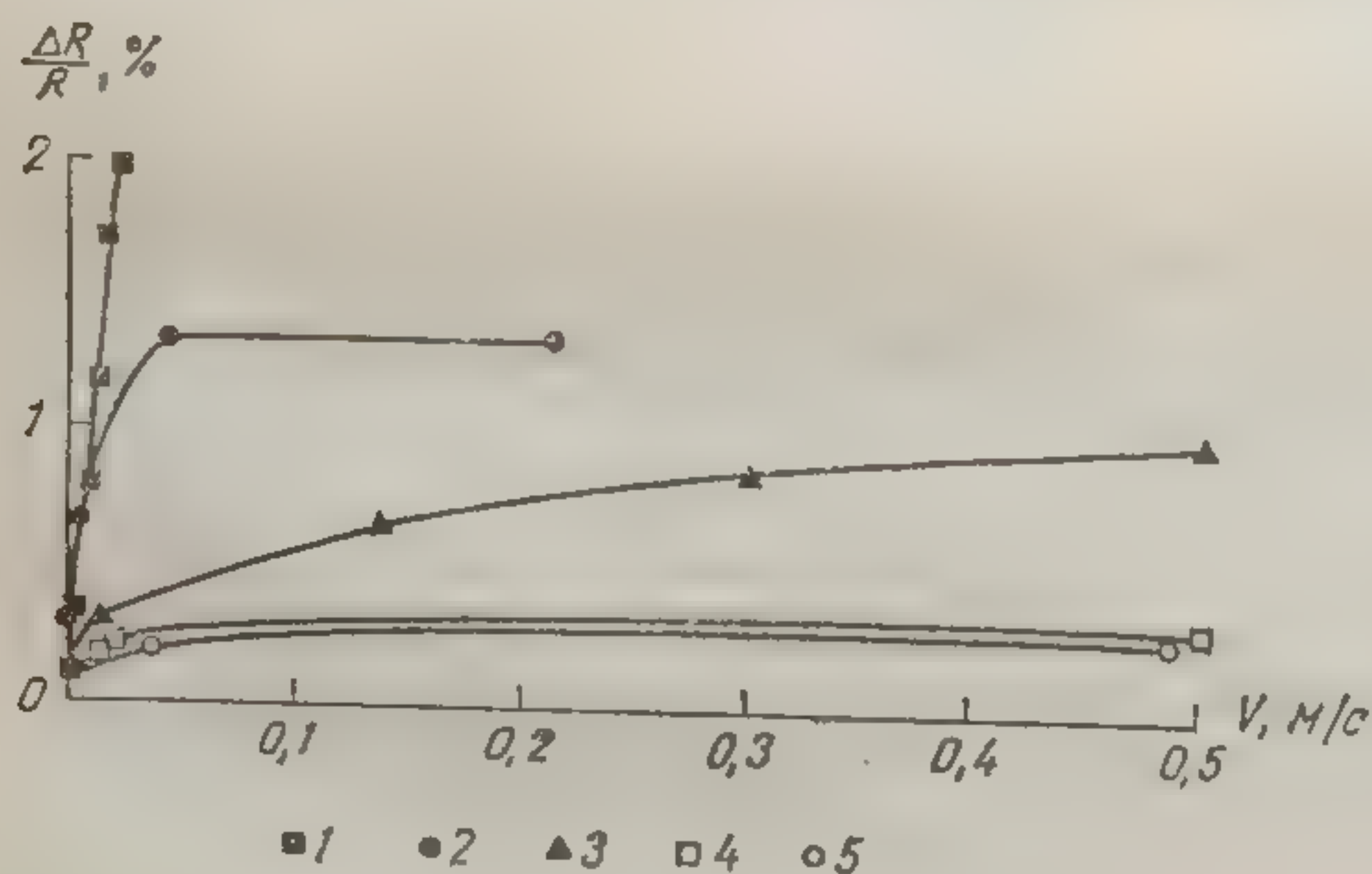


Рис. 11.4. Зависимость электрического сопротивления от скорости кровотока в трубках разного диаметра [412]:
1 — 16, 2 — 3,5, 3 — 1,57, 4 — 1,14 и 5 — 0,76 мм.

(см. раздел 10.4.3), кроме того использовалась консервированная цитратная кровь человека*.

Измерения активной компоненты импеданса крови проводили с помощью усилителя УТС-1 В-12 с измененной входной ячейкой работающего на частоте 35 кГц. Электроды соединяли последовательно с калибровочным магазином сопротивлений и включали в качестве одного из плеч входного моста. Второе плечо использовалось для баланса, и по нему же определялось активное сопротивление неподвижной крови. Поскольку основное изменение импеданса за счет движения крови приходится на активную составляющую [534], а предварительные измерения показали, что в рабочем диапазоне частот емкостная составляющая сопротивлений незначительная, она в измерениях не учитывалась. Измерения производились при комнатной температуре.

При одном и том же общем расходе в трубках разного диаметра было получено разное изменение электропроводности по отношению к параметрам покоящейся крови. При сравнении результатов, полученных на крови различных животных [129],

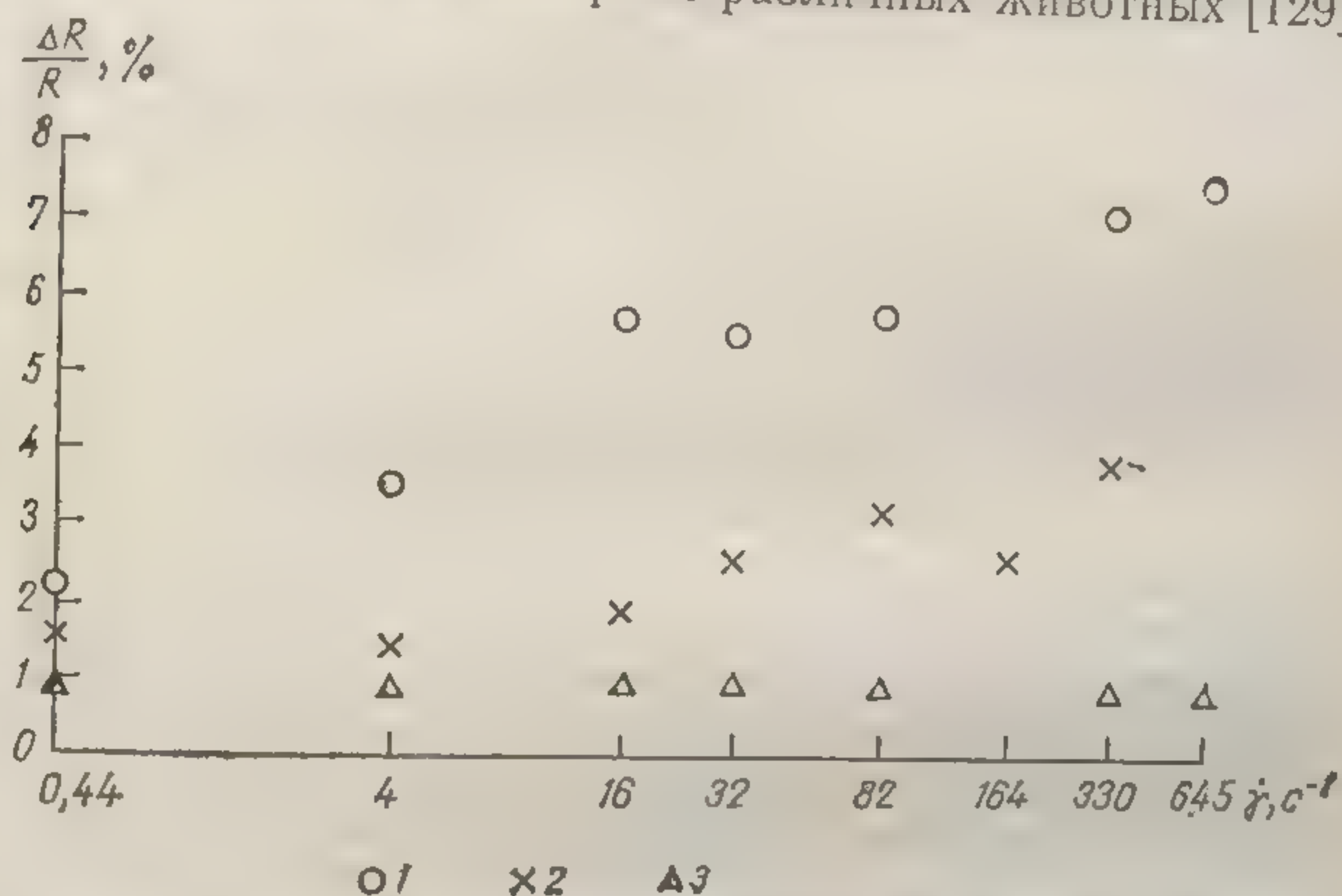


Рис. 11.5. Относительные изменения сопротивления движущейся крови.

1 — кровь свиньи, $H=29\%$; 2 — кровь быка, $H=29\%$; 3 — кровь свиньи, $H=30\%$ (добавлены вещества, препятствующие агрегации; изменения сопротивления вычислены по отношению к сопротивлению покоящейся крови).

обнаружилось, что электропроводность при движении меняется наиболее значительно в крови свиньи и весьма слабо в крови быка (см. рис. 11.5, 11.6). Величина эффекта, вызванного течением, зависит также от состава раствора, в котором находятся эритроциты и их концентрации: с ростом H она увеличивается [70, 129, 278, 534, 586] (рис. 11.6). Сходные данные приведены в [235].

Когда в одном и том же опыте (см. рис. 11.7) плоские

* Работа выполнена совместно с лабораторией регуляции мозгового кровообращения Института эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова АН СССР.

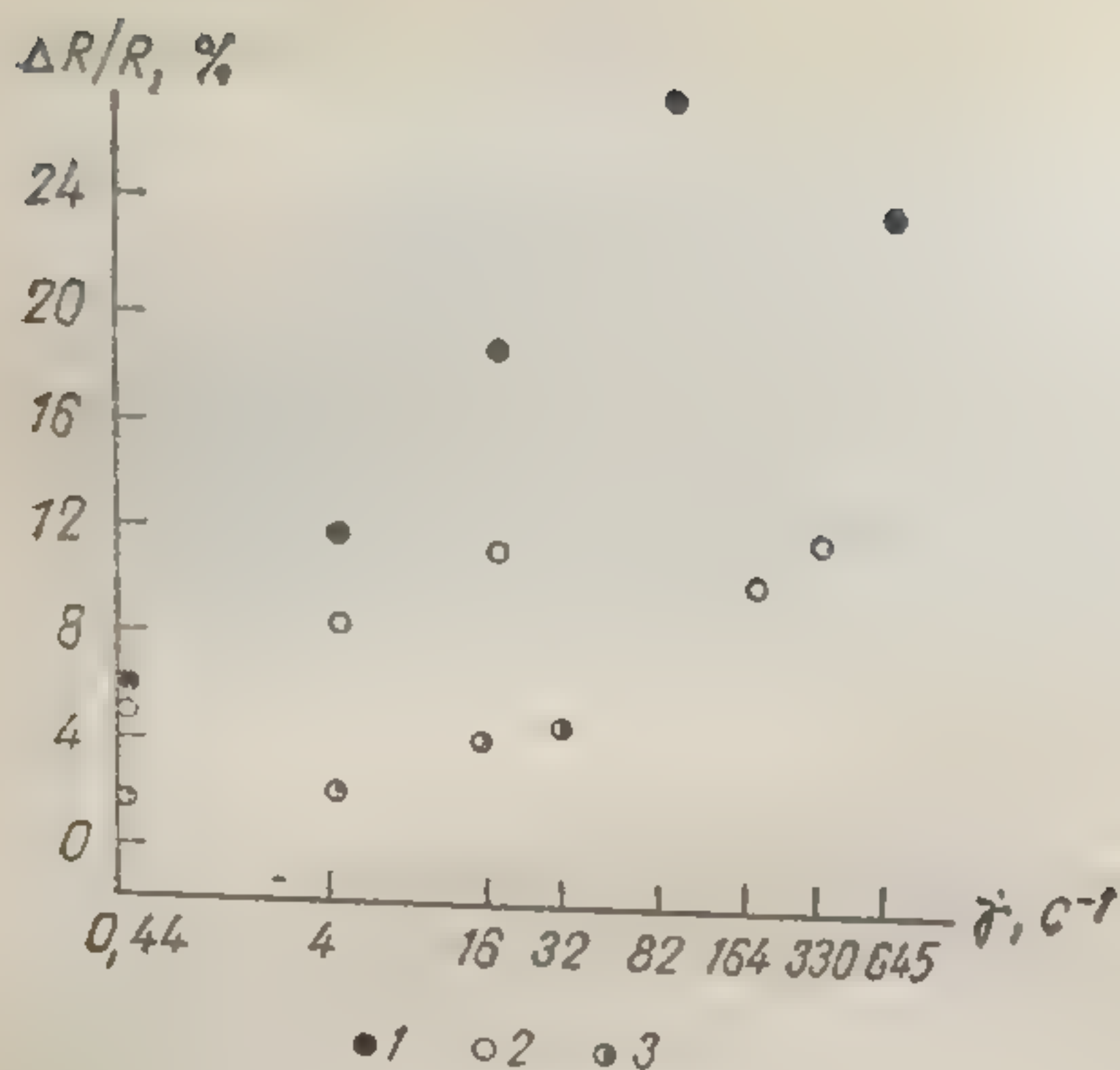


Рис. 11.6. Зависимость относительного изменения сопротивления от средней скорости сдвига для свиной крови.
1 — $H=57$; 2 — $H=37$ и 3 — $H=11\%$.

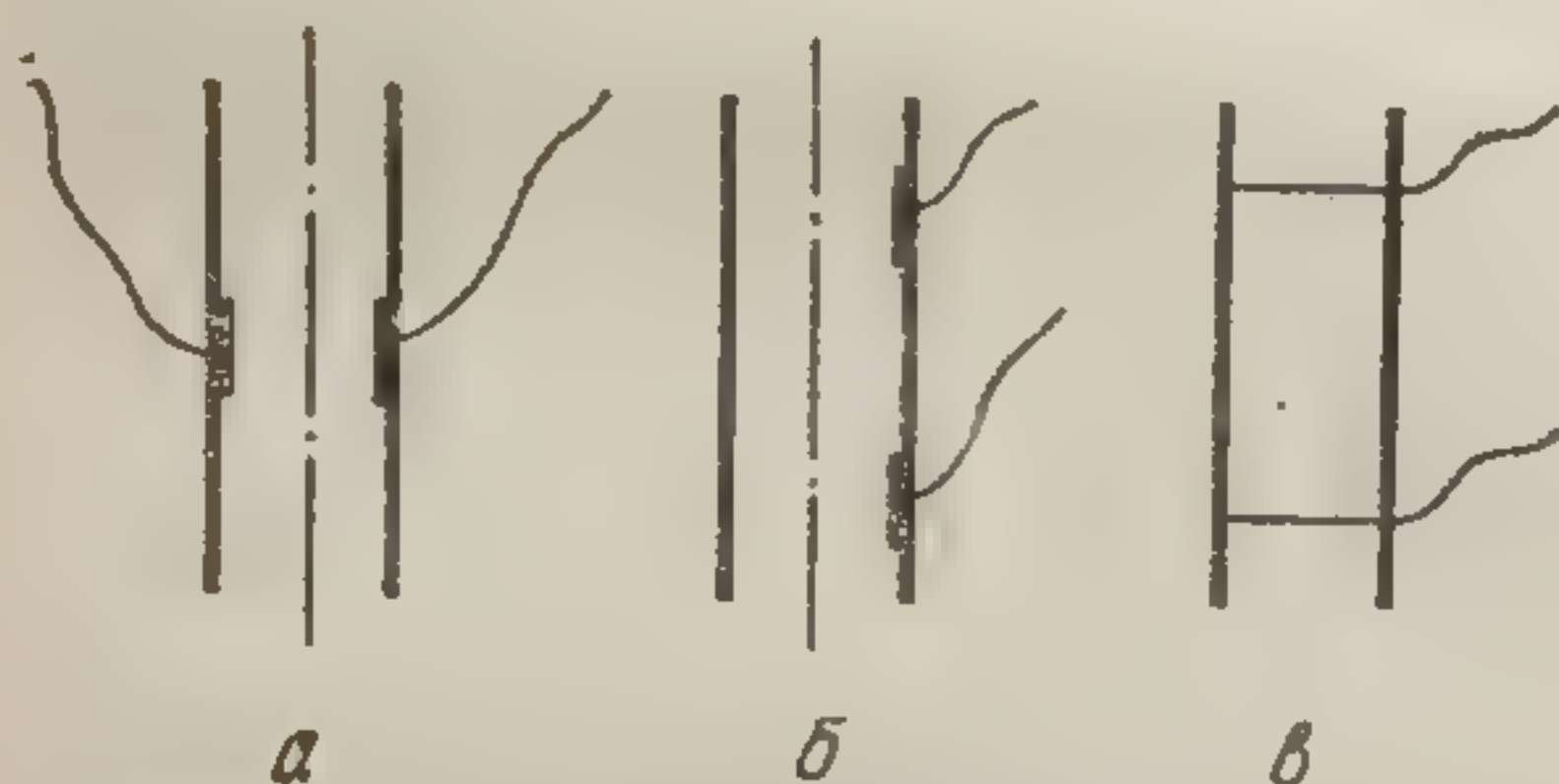


Рис. 11.7. Схема расположения (а, б, в) электродов при измерении сопротивления движущейся крови (объяснения в тексте).

электроды устанавливались на стенке цилиндрической трубки по диаметру (а) и вдоль потока (б), а игольчатые электроды, пересекающие поток, закреплялись (в) вдоль потока, то наибольшие относительные изменения проводимости (при одной и той же средней скорости) регистрировались в случае (в), наименьшие в случае (а) [288]. Аналогичные результаты для случаев (а), (б) получены и в других работах. Различие сигнала по величине само по себе не свидетельствует об анизотропии проводимости движущейся крови, поскольку разными были не только направление электрического тока, но и вся геометрия «разрядного» промежутка и условия обтекания электродов. Известно вместе с тем что при одном и том же расположении электродов (б) относительное изменение проводимости зависит от диаметра трубки.

Истинная анизотропия зависимости электропроводности от скорости потока была обнаружена при течении концентрированной ($H > 35\%$) суспензии эритроцитов собаки в физиологическом растворе [241] по плоскому каналу размером $(0,8 \div 3,0) \times 50 \times 910$ мм³. С ростом скорости проводимость в направлении, перпендикулярном плоскости течения, уменьшалась, в двух других направлениях — увеличивалась (см. рис. 11.8). Аналогичные результаты были получены и для цельной крови собаки; только в области низких скоростей (скорость

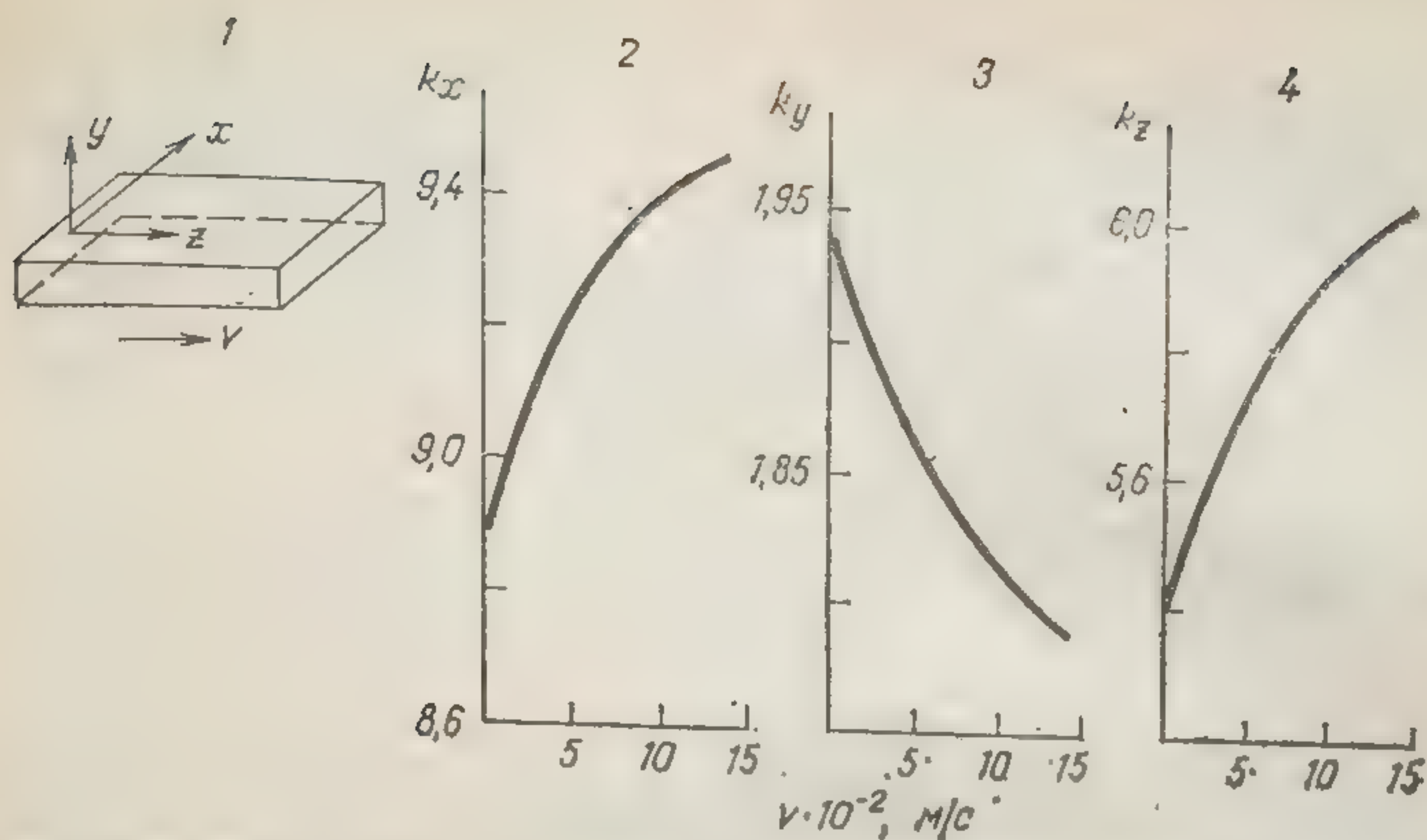


Рис. 11.8. Зависимость проводимости (в условных единицах) суспензии эритроцитов собаки в изотоническом растворе от скорости, $H=42\%$ [241]. 1 — схема течения; 2, 3, 4 — проводимость, измеренная в направлениях x , y , z .

сдвига у стенки менялась от 2 до 4 с^{-1} при высоте канала 3 мм) у проводимости во всех направлениях наблюдалась тенденция к росту с увеличением скорости [242]. В куэттовском режиме течения было зарегистрировано уменьшение проводимости поперек щели с ростом скорости сдвига [267].

Эксперименты по выявлению зависимости электрических параметров от скорости течения были поставлены также с раствором Рингера [534], плазмой крови разных животных [70, 129, 320, 412, 534], сывороткой крови [534], гемолизированной кровью [3, 129, 412, 534] и коровьим молоком [129, 534]. Незначительные изменения электропроводности, обнаруженные в плазме и гемолизированной крови, по-видимому, обусловлены приэлектродными явлениями.

11.2.2. Нестационарные режимы течения

Электрический импеданс крови при пульсирующем течении в жесткой трубке имеет зубчатый характер, причем пульсации скорости и импеданса синхронны [412]. Амплитуда пульсаций сопротивления пропорциональна среднему кровотоку до тех пор, пока не достигнет значения насыщения; далее наблюдались только изменения формы волны. Амплитуда колебаний электрического сигнала при одном и том же расходе уменьшалась с ростом частоты пульсаций потока. Относительное изменение сопротивления для одиночного изменения скорости много больше, чем для периодических пульсаций в трубках того же диаметра (8% против 1,3% при диаметре трубки 3,5 мм), хотя насыщение наступает при той же скорости.



Рис. 11.9. Осциллограмма регистрации омического сопротивления крови. Левая стрелка — начало движения, правая — остановка потока, сдвиг кривой вверх означает уменьшение сопротивления.

Анизотропия изменений сопротивления текущей крови была обнаружена и в пульсирующем потоке [586]: в цилиндрической трубке ($d=1$ см) измеряли импеданс крови быка при разных расположениях электродов. Один электрод заделывали в стенке, а второй (проволочный) устанавливали в центре трубки; электроды в виде металлических сеток устанавливали поперек потока, а два круглых платиновых электрода заделывали в стенку в продольном направлении. В первом случае увеличение кровотока сопровождалось ростом сопротивления, в двух других — сопротивление уменьшалось. В этих же экспериментах регистрировали интенсивность света, отражаемого от прозрачной стенки канала. Оптические, электрические и гидродинамические колебания имели один и тот же период. В гипертоническом растворе при том же H колебания электрического сигнала исчезали, в то время как слабые колебания яркости сохранялись.

Изменения температуры и показателя гематокрита оказывают заметное влияние на пульсации импеданса [320]; при увеличении размеров эритроцита амплитуда пульсации увеличивается. Форма и величина колебаний электрического сигнала изменяются также и при добавлении веществ, способствующих слипанию эритроцитов. Пульсации сопротивления, синхронные с пульсациями перепада давления, были зарегистрированы [31] в жесткой трубке, соединенной с артерией животного.

При размещивании крови величина общего сопротивления падает [534, 585], так что наименьшее значение достигается при наибольшем размещивании. После прекращения размещивания проводимость и диэлектрическая проницаемость медленно возвращались к своим равновесным значениям [121, 585]. Эффект воспроизводился и при повторных воздействиях. Спад диэлектрической проницаемости в течение 2—3 мин после прекращения размещивания описывает эмпирическая формула [585] $\epsilon(t) \approx at^{-b} + g$, где a, b, g — постоянные. На электрические параметры плазмы размещивание не влияет.

Мгновенная остановка потока и начало движения крови сопровождаются переходным электрическим процессом (рис. 11.9). Время переходного процесса при остановке потока существенно превышает аналогичный показатель при разгоне

[129, 534]. При разгоне потока изменение сигнала происходит в течение не более 1—2 с, после мгновенной остановки возвращается к первоначальному значению длится 40—60 с и более [31, 32, 129, 346]. Начальный участок кривой зависимости $\Delta R(t)$ ($t < 1$ с) после остановки аппроксимировали одной экспонентой и определяли характерное время τ изменения электрического сигнала во времени [241]. Значения τ были тем ниже, чем выше исходная скорость потока.

11.2.3. О природе зависимости электропроводности крови от скорости сдвига

Зависимость электрических характеристик крови от скорости часто рассматривают как результат ориентации эритроцитов [235, 242, 412, 585]. Ориентационный эффект относят не только к эритроцитам, но и к «монетным» столбикам [585]. Измерения производили в ячейках двух типов (в одной электроды располагались вдоль потока крови, в другой — поперек) и сравнивали с теоретическими вычислениями проводимости в суспензиях сфер, цилиндрических стержней, дисков и эллипсоидов при произвольной ориентации частиц, а также при расположении осей их вращения вдоль и поперек направления поля. Эксперименты показали соответствие с теоретическими результатами, но измеренные значения изменения проводимости были несколько заниженными, как бы соответствующими неполной ориентации частиц. При добавлении в изотонический раствор с эритроцитами лошади белков плазмы, вызывающих образование «монетных» столбиков, во второй ячейке регистрировалось увеличение сопротивления при пуске. Это объясняли тем, что «монетные» столбики ориентируются вдоль потока. В качестве доказательства авторы [585] указывают на отсутствие эффекта в суспензиях сферических эритроцитов. Ориентацией эритроцитов в потоке объясняется и анизотропия проводимости их суспензии в плазме и изотоническом растворе [241, 374, 586]. По-видимому, анизотропия усиливается деформацией эритроцитов, вытягивающихся в направлении потока. Существует крайняя точка зрения [288], что деформация эритроцитов — главная причина обсуждаемого эффекта.

Рассмотрение длительности переходных процессов свидетельствует о том, что ориентация эритроцитов не является единственным механизмом, обуславливающим изменение сопротивления движущейся крови (см. раздел 10.4.4). Пристенный слой может влиять на этот эффект очень слабо [412].

Экспериментальные данные дают основание предполагать, что зависимость электропроводности крови от скорости сдвига имеет преимущественно агрегационную природу. С этой точки зрения легко объяснить различия в зависимости сопротивления крови свиньи и быка от скорости потока. При замедлении

потока и его остановке эритроциты образуют сложные структуры, которые могут захватывать плазму. Поэтому эффективная площадь для прохождения тока уменьшается и сопротивление между электродами возрастает. При сдвиге среда становится более однородной и проводимость увеличивается. Наличие небольшого эффекта ($<6\%$) в бычьей крови (см. рис. 11.5) как и анизотропия проводимости [586], вероятно, связано с ориентацией эритроцитов.

В пользу агрегационного механизма связи электропроводности со скоростью сдвига говорят и следующие факты: в текущей крови в основном меняется омическое сопротивление [534], а не реактивная компонента, зависящая от мембран эритроцитов; в суспензии эритроцитов в изотоническом растворе, не содержащем белковых молекул, влияние течения проявляется слабо [70, 585], время достижения установившегося сопротивления после разгона и остановки потока имеет тот же порядок, что и в обсуждавшихся выше оптических экспериментах. Выключение зависимости электропроводности от скорости в гипертоническом растворе [129, 585, 586] не допускает однозначного толкования, так как при этом агрегаты распадаются, но эритроциты остаются недеформируемыми и сферулированными.

Пульсация электропроводности при колебательном режиме течения обуславливается также, по-видимому, агрегационными явлениями (возможно, с участием ориентации агрегатов) при низких частотах гидродинамических пульсаций и ориентацией эритроцитов — при высоких, поскольку характерное время образования агрегатов больше времени ориентации.

Различие между результатами электрометрических и оптических опытов заключается в том, что насыщение сигнала при увеличении скорости сдвига, определяемое в оптических экспериментах, достоверно не выявлено в электрометрических [241, 267]. Это можно объяснить тем, что интенсивность отраженного света определяется величиной агрегатов в поверхностных слоях текущей крови, где скорость сдвига выше, чем у оси. В экспериментах же по измерению электрических свойств крови, когда электроды располагались поперек потока, ток проходил через слои с разными скоростями сдвига. Поэтому сопоставление оптического и электрического сигналов при одной и той же скорости сдвига на стенке непоказательно. При продольном расположении электродов насыщение величины сопротивления текущей крови [412, 534], возможно, связано с тем, что оно измерялось, по существу, в слоях, близких к стенке.

Скоростная зависимость электропроводности крови, таким образом, обусловлена агрегационными свойствами эритроцитов и связана как с разрушением и образованием агрегатов, так и с их ориентацией. В концентрированных суспензиях ори-

ентация агрегатов затруднена, ориентация же эритроцитов становится определяющим фактором при рассмотрении быстрых пульсаций и стационарного течения неагрегирующей суспензии.

11.3. Теоретические модели

Теория электропроводности суспензий развита лишь для слабоконцентрированных суспензий из равномерно распределенных одинаковых частиц, имеющих форму эллипсоидов, к тому же при условии, что среда поконится (см. например, [27]). Для частиц в форме эллипсоида вращения формула, связывающая проводимость суспензии k с проводимостью частиц k_i и окружающей жидкости k_a , имеет вид [3, 289]:

$$\frac{k/k_a - 1}{k/k_a + \chi} = H \frac{k_i/k_a - 1}{k_i/k_a + \chi}, \quad \chi = -\frac{(k_i/k_a - 1) - \beta(k_i/k_a)}{(k_i/k_a - 1) - \beta}, \quad (11.1)$$

где β — форм-фактор. В случае эллипсоидальных частиц с тремя разными осями соотношение (11.1) усложняется [585]. Для сферических частиц $\chi=2$ и соотношение (11.1) переходит в известную формулу Максвелла. Соотношения (11.1) верны для постоянного электрического поля. Если поле переменное, то вводится комплексная проводимость k^* . Для нее, например, в случае сферических частиц радиуса a , окруженных оболочкой толщины d , справедливо соотношение [240]:

$$\frac{k^* - k_a^*}{k^* + 2k_a^*} = H \frac{k' - k_a^*}{k' + 2k_a^*} \quad (11.2)$$

где k' — эквивалентная проводимость однородной сферы, которая зависит от a и d , а также от проводимости сферы (k^*) и оболочки (k_s^*);

$$k_i^* = k_i + i\omega\varepsilon_i\varepsilon_0, \quad k_s^* = k_s + i\omega\varepsilon_s\varepsilon_0, \quad k_a^* = k_a + i\omega\varepsilon_a\varepsilon_0$$

При $d=0$ уравнение (11.2) вновь переходит в формулу Максвелла. Вычисления низкочастотной емкости и диэлектрической проницаемости суспензии проводящих эллипсоидов, окруженных плохо проводящей мембраной, приведены в работе [289], а эллипсоидальные частицы в высокочастотном поле рассмотрены в [168]). Модель суспензии эллипсоидов, окруженных мембраной, применялась и для описания частотной дисперсии проводимости и диэлектрической проницаемости крови [174].

Применимость той или иной модели для описания крови чаще всего устанавливали следующим образом. На основании значений проводимости суспензии, а также плазмы и содержания эритроцитов из приведенных соотношений (и им подобных) вычисляли объемное содержание эритроцитов (H_T) и

сравнивали со значениями, полученными другим методом, например, центрифугированием (H_s). При проверке моделей, где кровь рассматривается как суспензия эллипсоидов, оказалось, что отклонения H_s от H_T находятся в пределах экспериментальных ошибок [242, 284, 585]. Хорошее совпадение было получено для суспензии эритроцитов гуся, которые не агрегируются и имеют правильную эллипсоидальную форму [585].

Соотношения типа (11.1) и 11.2) использовались также для оценки размеров эритроцита [112] и определения свойств его мембраны. При вычислениях авторы делали допущение, что проводимость мембраны мала, а плазма и содержимое эритроцита — омические проводники. Было обнаружено, что мембраны эритроцитов различных млекопитающих имеют близкие значения электрических параметров. Емкость мембраны — около $0,008 \text{ Ф/м}^2$ [290], а проводимость — меньше 10^3 См/м^2 [527].

Упомянутые выше соотношения для неподвижной среды использовали и при рассмотрении движущейся крови. Так, с помощью формулы Максвелла оценивали влияние возникающих при течении структурных изменений в крови на ее электропроводность [412]. Производились попытки приспособить эти соотношения для описания движущихся суспензий (см. например, [267]) с учетом ориентации частиц. Результаты таких расчетов, произведенных как для твердых эллипсоидальных включений, так и для жидких капель, предсказывают анизотропию проводимости в движущихся суспензиях несимметричных частиц [241]. На примере эллипсоида с плохо проводящей оболочкой рассматривалась также ориентация эритроцитов в электрическом поле (см. стр. 147). Электродинамические же уравнения для разбавленной моодисперсной суспензии сферических частиц с учетом скоростей частиц и жидкой фазы стали рассматриваться только недавно (см., например, [97]).

12. ДИФфуЗИЯ И ТЕПЛОПЕРЕНОС

Закономерности диффузии эритроцитов обсуждались в разделе 9 при анализе их влияния на реологические свойства крови. В данном разделе рассматривается влияние движения крови и наличия эритроцитов на перенос других форменных элементов, компонент плазмы и тепла.

12.1. Диффузия в покоящейся крови

Коэффициенты броуновской диффузии для форменных элементов крови малы (ст. 119) и приближенно можно считать, что в идеально покоящейся крови не происходит, за исключением оседания (раздел 13), никакого спонтанного перераспределения клеток (подразумевается, что исключено самостоятельное движение лейкоцитов).

Диффузия, связанная с тепловым движением молекул, присуща всем составляющим плазмы; коэффициенты диффузии веществ, растворенных в плазме и сыворотке, зависят от температуры T и суммарной концентрации белков C_{tr} . Коэффициент диффузии O_2 в плазме составляет примерно $2 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$, слабо увеличивается с ростом температуры и содержания белков.

В цельной крови при $H=40\%$ и нормальной концентрации белков $D \approx 1,62 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$, т. е. меньше, чем в плазме. Коэффициент диффузии O_2 в растворе гемоглобина еще ниже — примерно $0,4 \cdot 10^{-9}$, а мембрана эритроцита представляет собой дополнительное диффузионное сопротивление, что частично компенсируется диффузией насыщенного кислородом гемоглобина внутри эритроцитов (коэффициент самодиффузии Hb и HbO_2 в растворе составляет $10^{-11} \div 10^{-12} \text{ м}^2/\text{с}$). Коэффициент диффузии кислорода в цельной крови D_{O_2} заключен между значениями $D_{O_2}^{\min}$ и $D_{O_2}^{\max}$. Первое из них (меньше коэффициента диффузии O_2 в плазме) соответствует крови без реакции $O_2 + Hb \rightleftharpoons HbO_2$, а второе — равновесному для данного pO_2 насыщению гемоглобина. Истинное значение D_{O_2} — промежуточное, определяемое кинетикой оксигенации гемоглобина [304, 555].

Коэффициенты диффузии других газов в крови близки к коэффициенту диффузии кислорода ($\sim 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$). Коэффициенты диффузии высокомолекулярных соединений в крови ниже, например $\sim 10^{-11} \text{ м}^2/\text{с}$ для липопroteидов [150] и $\sim 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$ для мочевины [229].

12.2. Экспериментальные данные о диффузии в движущейся крови

Немногочисленные наблюдения свидетельствуют о возможном сосредоточении тромбоцитов у стенки плоской щели (трубки, сосуда), а лейкоцитов — у ее оси [177, 178, 318, 476]; опыты с модельными суспензиями дают аналогичную стратификацию частиц. При течении крови по трубкам зарегистрировано интенсивное флуктуационное движение тромбоцитов [316], вызванное присутствием эритроцитов. В застойных зонах за выступом на стенке и вблизи разветвления трубки обнаруживалось накопление тромбоцитов [316]. Эти данные подтверждались опытами с модельными частицами, близкими к ним по размерам.

Оценка коэффициента диффузии D тромбоцитов по скорости их накопления в белом тромбе (опыт *in vitro*; см. разделы 17.3 и 18.2) показала, что D зависит от концентрации эритроцитов и скорости сдвига. Эмпирическая формула $D = \alpha \gamma$ предсказывает увеличение диффузии по сравнению с броуновской

на два порядка при скоростях сдвига $\sim 10^2 \text{ с}^{-1}$ и нормальных показателях гематокрита.

Коэффициент диффузии мочевины заметно увеличивается с ростом скорости сдвига при пониженных значениях показателя гематокрита. При нормальных H коэффициент диффузии почти вдвое меньше, чем для плазмы, и мало отличается от значения для покоящейся крови [229]. Исследования влияния движения крови на диффузию кислорода не дали однозначных результатов. Эффект усиления диффузии O_2 , если и существует, то, видимо, невелик при нормальных H . В сильно концентрированных суспензиях (85—90%) диффузия значительно усиливается [607].

12.3. Механизмы диффузии в движущейся крови

Диффузия тромбоцитов и модельных взвешенных частиц усиливается благодаря перемешиванию плазмы, создаваемому всеми видами мелкомасштабного движения эритроцитов: вращением, деформацией и флуктуациями. Кроме того, диффузия эритроцитов неизбежно влечет за собой и перераспределение тромбоцитов.

В самом деле, если через единичную площадку в единицу времени проходит в одном направлении объем эритроцитов, равный Hv_z (см. раздел 1.3.6), то в противоположную сторону перемещается такой же объем плазмы с тромбоцитами в концентрации C_T . Иными словами, возникает поток тромбоцитов, равный в единицах массы — $C_T j_z$. Полный поток тромбоцитов содержит еще, по крайней мере, одно слагаемое — диффузионный поток по Фику [92]:

$$j_T = -C_T j_z - \rho D_T \text{grad } C_T. \quad (12.1)$$

Коэффициент диффузии D_T зависит от показателя гематокрита и характеристик движения эритроцитов, от флуктуационной температуры, а также от скоростей микродвижений, которые связаны со скоростью сдвига $\dot{\gamma}$ для крови в целом. Та же картина сохраняется и для растворенных в плазме веществ, если они не проникают в эритроциты. Коэффициент диффузии должен быть немонотонной функцией показателя гематокрита H : с ростом H диффузия в сдвиговом потоке вначале усиливается (пропорционально $H^{2/3}$ [148]), а затем вновь ослабляется.

Для веществ, проникающих в эритроциты, например, O_2 и CO_2 движение крови вносит в диффузионный поток новую составляющую (перенос вместе с диффундирующими эритроцитами) и вызывает перемешивание содержимого эритроцитов, увеличивающее эффективный коэффициент диффузии. Последний из названных эффектов, видимо, ответствен за усиление диффузии O_2 в сдвиговом потоке сильно концентрирован-

ной (85—90%) суспензии эритроцитов [607]. Усиление диффузии диспергированных веществ за счет микродвижений эритроцитов будет особенно заметно, когда собственно диффузия этих веществ в плазме мала по сравнению с конвективным переносом посредством микродвижений.

Конвективный перенос вещества количественно характеризуется произведением Cv^{micro} , где C — концентрация, v^{micro} — скорость микродвижения. Собственно диффузионный перенос, согласно закону Фика, выражается произведением DdC/dx , порядок величины которого не больше DC/a , где a — размер эритроцита. Безразмерное отношение $v^{\text{micro}}a/D = Pe_d$ есть диффузионное число Пекле для микродвижений в данной ситуации. При $Pe_d \gg 1$ конвективный поток велик, а при $Pe_d \ll 1$ — мал по сравнению с собственно диффузионным потоком (см. например, [138, 140]). Характерная скорость микродвижений по порядку величины не превышает произведения $\dot{\gamma}a$ скорости сдвига $\dot{\gamma}$ на размер частицы a , т. е. разницы скоростей на расстоянии порядка размера одной частицы. Поэтому $Pe_d = \dot{\gamma}a^2/D$. Смысл числа Пекле можно истолковать также как отношение времени a^2/D диффузионного выравнивания концентраций на расстоянии a к характерному времени микродвижения $\dot{\gamma}^{-1} \approx a/v^{\text{micro}}$.

При $\dot{\gamma} \sim 10^2 \text{ с}^{-1}$ и $a \sim 5 \cdot 10^{-4} \text{ см}$ из формулы для Pe_d следует, что для кислорода $Pe_d \sim 1$, для урата (или мочевины) $Pe_d \sim 10$, а для тромбоцитов $Pe_d \sim 10^2$. Следовательно, усиление диффузии для тромбоцитов обязательно, урата — возможно, а для кислорода — сомнительно. Для кислорода внутри эритроцитов и для гемоглобина в растворе $Pe_d \approx 10$, т. е. микродвижения внутри эритроцитов, интенсивные только при высокой их концентрации, могут быть существенны, что и подтверждается опытом [607]. С точки зрения сделанных оценок можно высказать гипотезу о возможном влиянии микродвижений также на присоединение крупных молекул к мембране эритроцита (см. раздел 4.2.1) и трансмембранный перенос веществ с коэффициентами диффузии $\leq 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$ (см. также [482]).

Формулы для вычисления эффективных коэффициентов диффузии в сдвиговом потоке, полученные эмпирически, имеют вид $D \approx a\dot{\gamma}^n$, причем для тромбоцитов (и предположительно, для кислорода) $n \approx 1/2$, а для мочевины $n \approx 2$ при высоких скоростях сдвига (аналогичная формула при $n \approx 1$ дает коэффициент диффузии эритроцитов; см. раздел 9.3.2).

Приближенное теоретическое рассмотрение процесса усиления диффузии, осуществленное с учетом только вращательного микродвижения эритроцитов (см. [584], стр. 1591 и [353]),

предсказывает повышение коэффициента диффузии белков и липопротеидов на порядок, т. е. до 10^{-10} м²/с, и тромбоцитов на один-два порядка, т. е. до 10^{-11} — 10^{-10} м²/с, что совпадает с данными опыта [573]. В полном объеме (т. е. с учетом всех микродвижений и для произвольных Pe_d), теоретическая задача об усилении диффузии не решена [145].

12.4. Теплоперенос в крови

С несущественными оговорками можно считать, что имеется аналогия, например, между следующими парами величин и понятий: концентрация вещества и температура*, диффузионный поток и поток тепла, концентрация вещества в эритроцитах или плазме и истинные температуры эритроцитов или плазмы, коэффициент диффузии D и коэффициент температуропроводности $a_T = k/\rho C_v$, диффузионное число Пекле — Pe_d и число Пекле — Pe .

Теплоемкость C_v и теплопроводность k покоящейся крови и ее составляющих близки к соответствующим величинам для воды; так (в кДж/кг·град) для плазмы $C_v = 3,94$, для эритроцитов 3,22 и 3,6—3,5 для цельной крови (для воды $C_v = 4,19$). Эмпирическая формула, выражающая зависимость теплопроводности k от показателя гематокрита H и температуры T в физиологическом диапазоне температур и практически для всех H имеет вид [533]: $k = k_0(1 - 0,2H) - \kappa(37 - T)$. Здесь $k_0 \approx 0,6$ Дж/м·с — теплопроводность плазмы. H — показатель гематокрита (в долях единицы), T — температура, κ — коэффициент, приблизительно равный 2,1 Дж/м·с·град. Между значениями C_v и k , определенными разными методами, существует удовлетворительная согласованность [см. 138, 256, 533]. Теплопроводность эритроцитов находили теоретически, воспользовавшись аналогом формул, обсуждавшихся в разделе 11.3, для теплопроводности разбавленной суспензии; теплопроводность частиц находится, если известны концентрация, форма частиц, теплопроводность жидкой фазы и смеси.

Измерения при течении крови в трубках (диаметром ~ 1 мм) показали, что при скоростях сдвига $\dot{\gamma}_w$ у стенки от 0 до $5 \cdot 10^3$ с⁻¹ теплопроводность практически не зависит от скорости сдвига $\dot{\gamma}_w$ [138]. Вместе с тем для суспензии полистироловых сфер диаметром 100 мкм в 5% растворе NaCl ($H = 14,3\%$) при $\dot{\gamma}_w \sim 6 \cdot 10^3$ с⁻¹ теплопроводность увеличивается вдвое по сравнению со значением в покоящейся суспензии. Эти факты легко объяснимы (ст. 161), так как для эритроцитов в указанных опытах $Pe = \dot{\gamma} a^2 / a_T < 1,5$, а для полистироловых

* Точнее, внутренняя энергия, равная $C_v T$ (C_v — удельная теплоемкость).

сфер Ра
стях теч
трубках
на заме
жения.

13. ОСЕД

Наибол

считать

эритроц

можно п

ной тру

Именно

ви чело

чистой

20 мм: у

13 мм),

0—1; у

составля

13.1. Фи

13.1.1. Д

В начал

нут, нет

дающим

капилля

а) Зо

жидкост

дающих

дельные

лой кон

вторично

столба,

дающими

ких «отс

б) Зо

циях на

и восход

центрац

ление ед

тесняема

торым п

увлека

циты.

* Разд

сфер $Re \sim 150$. Следовательно, лишь при очень высоких скоростях течения (за пределами физиологического диапазона) в трубках диаметром порядка 0,1—1,0 см можно рассчитывать на заметное увеличение теплопроводности крови за счет движения.

13. ОСЕДАНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ *

Наиболее адекватным методом исследования СОЭ следует считать технику прямых наблюдений и измерений движения эритроцитов в седиментационном сосуде. Важные данные можно получить и наблюдая за увеличением в седиментационной трубке плазменной зоны, свободной от эритроцитов [9]. Именно этим способом установлено [256], что в цельной крови человека, помещенной в трубку длиной 100 мм, столбик чистой плазмы через 1 ч от начала оседания составляет 2—20 мм: у кошек, собак и свиней — примерно столько же (4—13 мм), у крыс, морских свинок, кроликов, овец и коров — 0—1; у птиц — 4—8; у лошадей — 18—60, у лягушек СОЭ составляет 6—12 мм (см. [72]).

13.1. Физическая картина седиментации

13.1.1. Данные экспериментов

В начале оседания, т. е. за время от одной до нескольких минут, нет четкой границы раздела между чистой плазмой и оседающими эритроцитами. В дальнейшем весь столбик крови в капилляре постепенно разделяется на три зоны (рис. 13.1):

а) Зона чистой плазмы. Начинается от верхнего мениска жидкости и доходит вниз до раздела чистой плазмы и оседающих эритроцитов. Над поверхностью раздела имеются отдельные эритроциты (или маленькие агрегаты) в весьма малой концентрации, по-видимому, отмытые от стенок трубки вторично после прохода верхней границы эритроцитарного столба, а также вынесенные из эритроцитарной зоны восходящими потоками; чем выше, тем меньше число и размер таких «отставших» агрегатов [384].

б) Зона оседающих эритроцитов. При малых концентрациях на фоне общего движения вниз существуют нисходящие и восходящие потоки эритроцитов [384]. При больших концентрациях касающиеся друг друга агрегаты создают впечатление единого эритроцитарного остова (сети). При этом вытесняемая плазма пробивает в остове извилистые ходы, по которым поднимается с довольно значительной скоростью вверх, увлекая за собой небольшие агрегаты и отдельные эритроциты.

* Раздел написан при участии Е. С. Лосева.

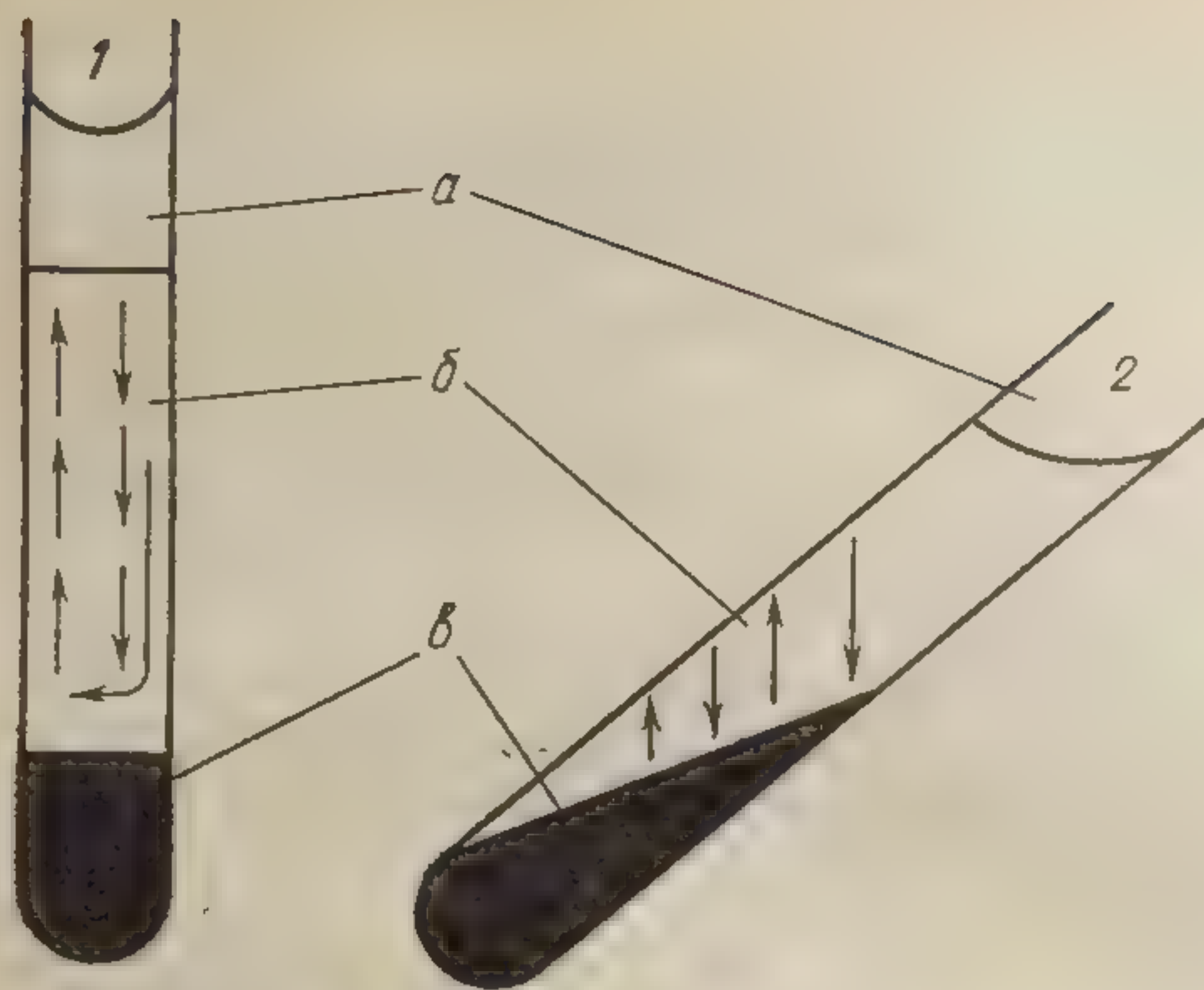


Рис. 13.1. Восходящие и нисходящие потоки в прямой (1) и наклонной (2) седиментационных трубках:

а — зона чистой плазмы, б — зона потоков, в — компактная зона.

в) Компактная зона. В этой нижней зоне трубки все эритроциты касаются один другого, движение практически отсутствует, концентрация их максимальна.

В результате экспериментов в стеклянных капиллярах длиной 20 и диаметром 1 мм со взвесями, полученными разведением в плазме неагрегирующих эритроцитов цыплят ($H = 1 \div 45\%$) было предложено дополнительное деление зоны оседающих эритроцитов (б) еще на три подзоны [200]: б-1) Верхняя спокойная (*quiet*) подзона. Это самая верхняя, высотой 0,5—1 мм часть эритроцитарного столба со случайным расположением клеток, которые оседают независимо друг от друга примерно с одинаковой скоростью. б-2) Подзона потоков. Наиболее значительная часть эритроцитарного столба, которая включает потоки эритроцитов, движущиеся вверх и вниз и возникающие из предыдущей зоны, то ускоряясь, то замедляясь (см. рис. 13.1) и разворачиваясь вверх. Обычно бывает не более двух потоков в каждом направлении, а вдоль стенок таких потоков не наблюдается. В этой подзоне, в слое толщиной 50 мкм, эритроциты оседали много медленнее, чем в центре зоны. б-3). Нижняя спокойная подзона. Расположена тотчас над компактной зоной (в). Размеры — как и в верхней спокойной подзоне. Существует критическая концентрация эритроцитов, ниже которой зона потоков не возникает. Эта концентрация составляет $H = 0,1\%$. В сильно разбавленных суспензиях ($H < 0,1\%$) все эритроциты оседают с одной и той же скоростью. В сильно концентрированных суспензиях наблюдение затруднено, но потоки имеются даже при $H = 35\%$.

При $H \leq 1\%$ потоки не зависят от вязкости среды, но отсутствуют, когда длина трубки меньше 2 мм. При этом скорость увеличивается плазменной зоны в суспензиях при $H > 20\%$ окрашивается сниженной. При наплавлении чистой плазмы на краску (синьку Эванса), помещенную на дно седиментационной трубки, многочасовое наблюдение обнаруживало, что окрашенная плазма придонной зоны практически не покидает. Если же к плазме добавить эритроциты, то окрашенная плазма обнаружится даже у вершины трубки (в результате возникновения крупномасштабных восходящих потоков).

Расположение восходящих потоков в вертикальной трубке имеет случайный характер. В наклоненных капиллярах восходящие потоки вполне регулярны (см. рис. 13.1) и ускоряют оседание [464]: уже в первые минуты кровь разделяется на слой плазмы и слой эритроцитов по всей длине трубки, и оседание представляет собой сочетание дальнейшего расслоения эритроцитов и плазмы, со всплыванием чистой плазмы вверх и опускания столба эритроцитов вниз.

Преимущественной ориентации оседающих эритроцитов птиц, имеющих форму довольно правильных эллипсоидов ($6,4 \times 3,9 \times 1,35$ мкм), нет даже в зоне потоков, где скорость оседания достигает наибольшей величины в $4,1 \pm 0,2$ мм/ч в плазме и $7,46 \pm 0,7$ в солевом растворе. При $H = 1\%$ скорость падения отдельных эритроцитов совпадает со скоростью нарастания в трубке плазменной зоны. Последний показатель вычисляется как расстояние (в мм), пройденное границей зоны за 1 ч наблюдения.

Одиночные эритроциты человека [202] во время оседания вращаются так, что смена способа движения (ребром вниз, наклонно или плоско) происходит приблизительно три раза в минуту. Больше половины времени падения эритроцит движется ребром вниз и скорость такого оседания (0,99 мкм/с) больше, чем скорость при движении наклонно (0,87) или плоско поверхностью вниз (0,76). Средняя скорость оседания одиночного эритроцита в физиологическом растворе (вязкость $\approx 10^{-3}$ Па·с, плотность $\approx 10^{-3}$ кг/м³) равна 0,9, хотя разброс за счет различий в диаметрах эритроцитов, их плотностях и способах падения велик: от 0,59 до 1,20 мкм/с.

Опускание эритроцитов (и агрегатов) сопровождается вытеснением плазмы вверх, т. е. оседание всегда сопровождается возникновением течения. Независимо от того, принимает ли оно форму крупномасштабных восходящих и нисходящих потоков, это течение сопровождается вращением и флуктуациями эритроцитов. Сдвиговый характер течения в крупных потоках и мелкомасштабные движения могут вторично повлиять на оседание, а именно — ускорить его по мере усиления агрегации эритроцитов. Другими словами, агрегация, усиливающая начальное оседание, должна приводить к

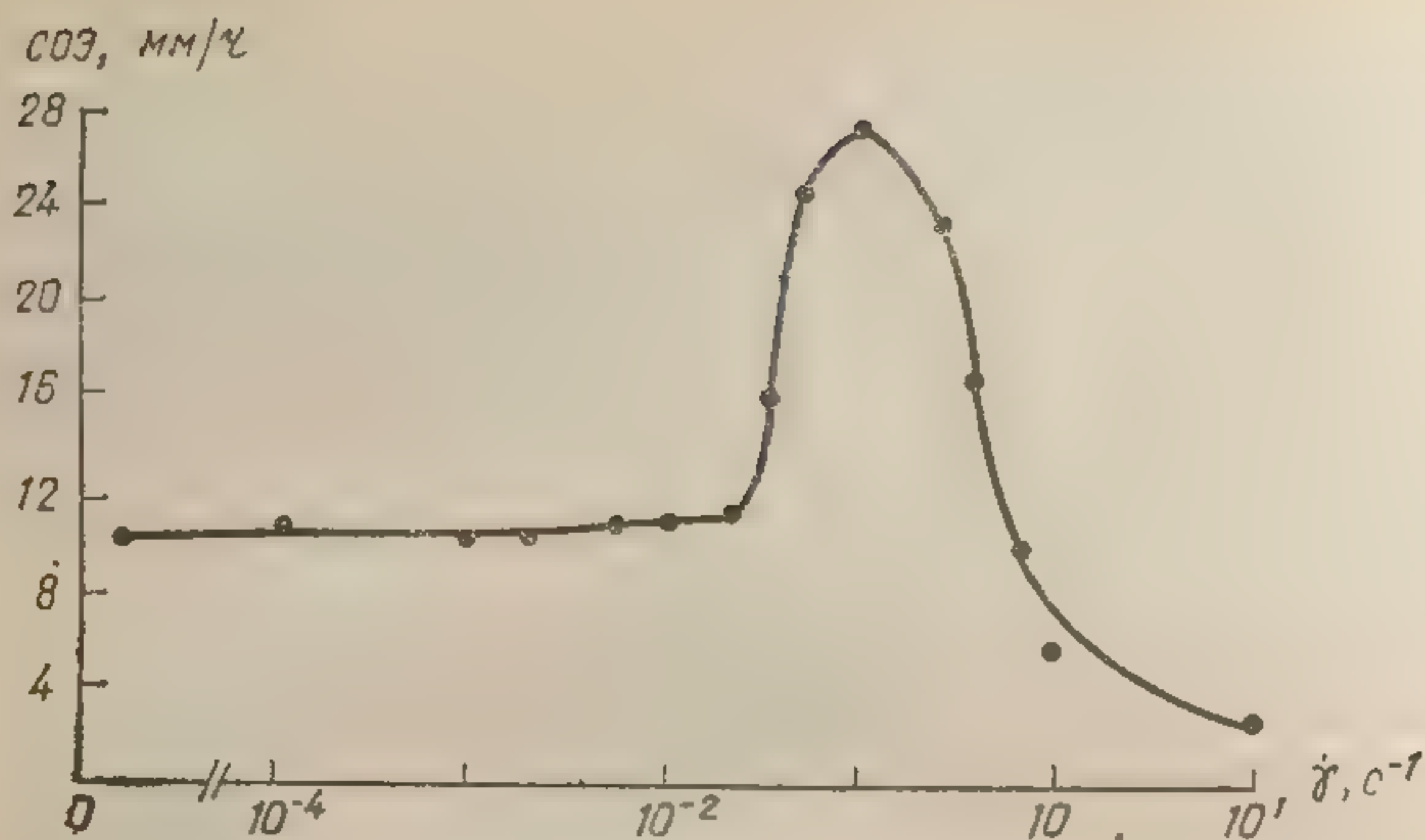


Рис. 13.2. Зависимость скорости оседания эритроцитов в зазоре ротационного вискозиметра от скорости сдвига [232].

ускорению возникающих микротечений, а поэтому — к дальнейшему усилению агрегации. В экспериментах с прозрачным вискозиметром [232] оседание было одинаковым как в остановленной крови, так и при очень малой скорости сдвига ($\dot{\gamma} \leq 0,01 \text{ с}^{-1}$). В диапазоне скоростей сдвига от 0,01 до 0,1 с^{-1} возрастала агрегация эритроцитов, а оседание усиливалось в 3 раза. При дальнейшем увеличении $\dot{\gamma}$ возникала и усиливалась сдвиговая дезагрегация, а оседание эритроцитов замедлялось вплоть до полной остановки (рис. 13.2).

Корреляция ослабления агрегации с ослаблением оседания эритроцитов при различных химических добавках к крови обнаруживалась неоднократно при экспериментальном поддержании уровня других параметров [354]. Поэтому общепринято мнение, что для оседания агрегирующей крови агрегация имеет первостепенное значение [9, 282, 398, 592].

Дробным (через каждые 10 мин) регистрированием опускающегося уровня пограничной зоны показано, что при $H=10\div 45\%$ оседание агрегирующихся эритроцитов человека происходит соответственно кривой, изображенной на рис. 13.3: вначале, в течение нескольких минут, падение медленное, затем оно ускоряется на 30—40 мин, а через 90—120 мин граница эритроцитарного столба экспоненциально выходит на практически окончательный уровень. При $H>45\%$ оседание за 120 мин и более происходит медленно, а при $H<10\%$ — сразу оказывается весьма быстрым.

Иногда обнаруживается S-образность седиментационной кривой $h(t)$ [341]: первые 15—60 мин опускание границы плазма-эритроциты происходит крайне медленно или не происходит вообще. Вслед за этим наступает весьма быстрая

Рис. 13.3. С
кружки —

фаза сед
эритроци
обычной
ющий на
задержк

Повы
эритроци
СОЭ рав
20, 23, 2
температ
замедля
рость ос
мость ос
диапазо
сти осед
(см. [17
(резкая
ределен
выяснен

13.1.2. А

Имеютс
постано
на не п
знаки а
фибрин
агрегаци

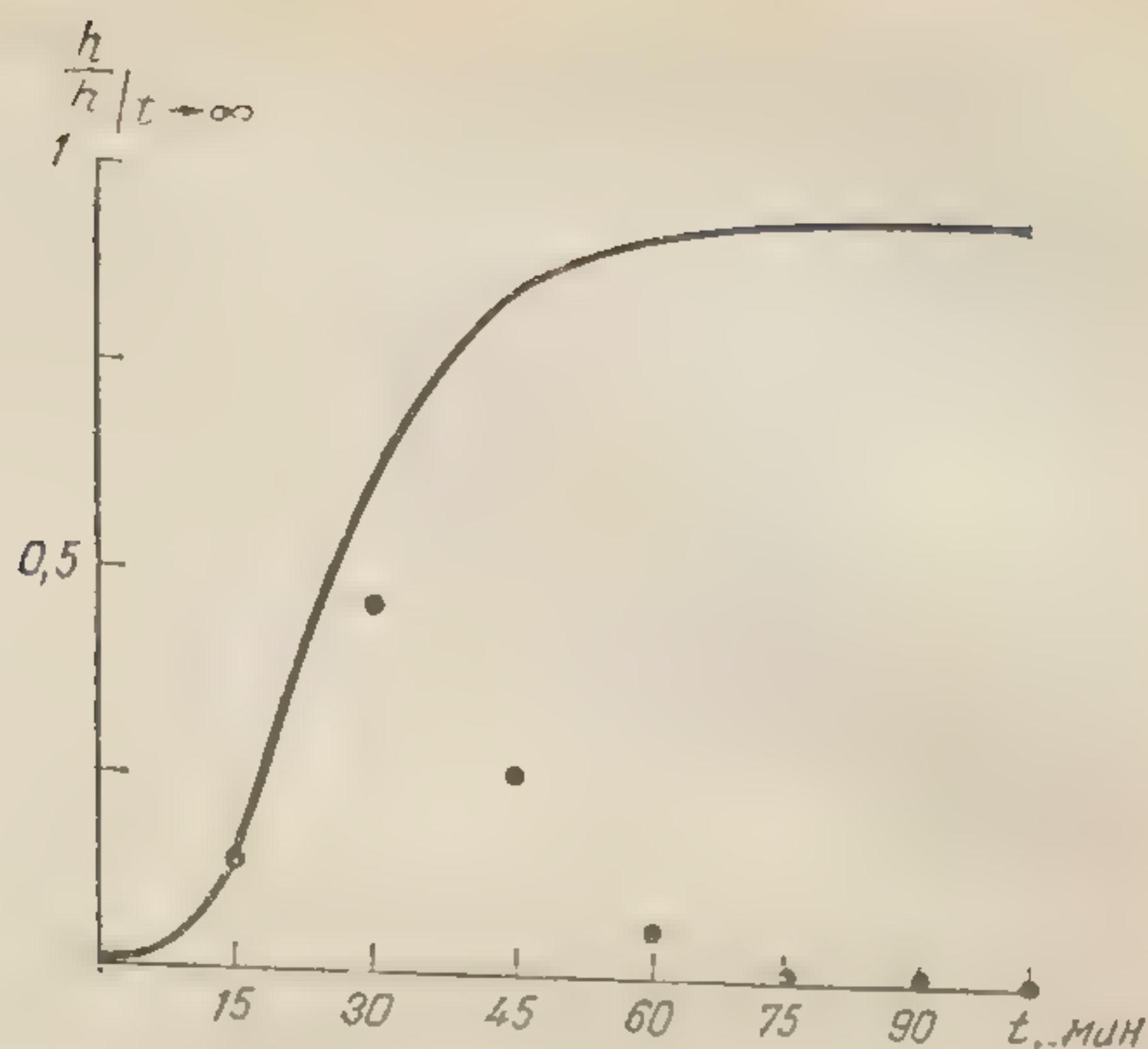


Рис. 13.3. S-образная седиментационная кривая; h — толщина слоя плазмы; кружки — значения \dot{h} ; (условные единицы [208]).

фаза седиментации. «Перекрестное» исследование оседания эритроцитов из такой крови в совместимой плазме (лиц с обычной седиментацией) показало, что фактор, задерживающий начало реакции, содержится в эритроцитах, причем задержка сильно зависит от pH и температуры.

Повышение температуры, как правило, ускоряет оседание эритроцитов, низкие же температуры замедляют (при 6°C СОЭ равна 7 мм/ч, при 10, 16, 18, 26, 37° — соответственно 12, 20, 23, 28, 34 мм/ч). Особенно велико замедляющее влияние температур ниже 16°C [63], высокие температуры ($>40^\circ$), замедляя процесс агрегации [326], замедляют также и скорость оседания. Иногда отмечается более сложная зависимость оседания от температуры, например, существование в диапазоне температур от 10 до 40°C двух максимумов скорости оседания при 13 и 38° , и двух минимумов при 10 и $20-21^\circ$ (см. [171, 251]). Природа многих седиментационных аномалий (резкая S-образность, немонотонность по температуре, неопределенность результатов магнитных воздействий и т. п.) не выяснена.

13.1.2. Данные клинических сопоставлений

Имеются материалы, согласно которым СОЭ в клинической постановке опыта отсутствует, пока концентрация фибриногена не превысит 0,3% [578], но оптический метод выявляет признаки агрегации эритроцитов при меньшей концентрации фибриногена [578]. Это означает, что хотя СОЭ и зависит от агрегации, но связь между ними неоднозначна, так что поль-

зоваться одним только показателем СОЭ для уверенного суждения об агрегируемости эритроцитов нельзя. Сопоставление силлектометрического показателя агрегации эритроцитов ($\tau_{1,2}$ в разделе 10.4) с СОЭ показывает [87], что у больных с высоким содержанием фибриногена все фотометрические показатели агрегации достоверно отличаются от аналогичных величин у больных с нормальным его содержанием. Вместе с тем показатели СОЭ в той же группе больных характеризуются более сильным разбросом. Аналогично этому, на клиническом материале связь показателя оседания с вязкостью плазмы выявить не удастся, как и обосновать использование данных СОЭ только для ее оценки [352].

С ростом концентрации эритроцитов растет сопротивление движению и скорость оседания падает, становясь малозаметной при $H > 45\%$. В связи с этим при малых концентрациях (например, при анемиях) скорость оседания может быть значительно повышена, в то время как агрегация выражена слабо. Поэтому предлагаются различные формулы для нормализованного показателя оседания типа [1]: $СОЭ = 72 - 1,5 N$ ($14 - N$) или $СОЭ = 50/N$, где показатель оседания выражен в миллиметрах за 1 ч, а N — числовая концентрация эритроцитов в миллионах в одном кубическом миллиметре. Проблема усложняется тем, что скорость образования агрегатов, в свою очередь, зависит от концентрации, поэтому для отдельного учета роли агрегации и концентрации в СОЭ необходимо определение зависимости типа приведенной выше (для образцов крови с различной интенсивностью агрегации) с последующим приведением показаний СОЭ к единой концентрации. Чтобы получить более обоснованную оценку вклада в СОЭ именно процесса агрегации, предлагалась также процедура, включающая, помимо стандартизации показателя гематокрита ($H = 30\%$), проведение измерений СОЭ при двух значениях температуры (37 и 20°C) с последующей корректировкой полученных данных по вязкости плазмы [250, 251].

Простейшим способом учета зависимости СОЭ от времени является ее «фракционное» (дробное) исследование, при котором измерения величины оседания производятся через каждые 15 мин и вычерчивается кривая $h(t)$ (так называемая соэграмма) *. У здоровых людей максимальное оседание происходит во второй час (в первой и второй его четвертях). При ряде заболеваний максимум СОЭ выражен более ярко и достигается раньше, чем в норме. В ряде случаев, по-видимому, прежде всего при больших значениях СОЭ, при изменении состояния больного соэграмма подвергается изменению

* Предлагалось также обрабатывать кривую $h(t)$ на основе эмпирического экспоненциального уравнения [207].

раньше, чем стандартный показатель СОЭ за 1 ч [14] (см., однако, [81]).

СОЭ в клинике имеет очевидное значение при исследовании суммарного (обусловленного не только агрегацией) показателя общей суспензионной стабильности крови. Измерения, требующиеся для оценки эффекта, например, добавления кровезамещающих растворов, показали [35], что стандартное добавление к крови поливинилпирролидона с молекулярной массой 25 000 ускоряет СОЭ в течение только первого часа, тогда как растворы декстрана-20, полиглюкинов с молекулярной массой 33 000 и 53 000, а также поливинилпирролидона с молекулярной массой 12 600 ускоряют оседание уже на первом часу. Обнаружилось, что чем выше разбавление крови, тем сильнее ускоряется СОЭ, причем различные кровозаменители дают ускорение СОЭ, отличающееся по развитию во времени. Отмечены различия в морфологии эритроцитарных агрегатов в зависимости от разбавителя [35], но систематизировать эти наблюдения, связав их с изменениями СОЭ, не удалось. При добавлении к крови макродекса (80 000) СОЭ ускорялась всегда, но не коррелировала с фотометрическим показателем агрегации [611]. Низкомолекулярный декстран, не усиливающий агрегацию, уменьшал СОЭ только за счет увеличения вязкости жидкой фазы крови [432].

13.1.3. Оседание при центрифугировании

СОЭ при центрифугировании зависит от тех же факторов, что и оседание в поле гравитации, но относительное значение этих факторов изменяется. В большей мере выявляется зависимость от деформируемости эритроцитов (см. раздел 4.2). Показатель центрифугирования — относительный объем массы форменных элементов — является конечным результатом измерения, когда промежуточная зона седиментационной трубки (кроме зон чистой плазмы и компактной зоны) отсутствуют, а формирование компактной зоны происходит под действием повышенных напряжений [243]. Поэтому результаты определения показателя гематокрита при центрифугировании и по оседанию при нормальной гравитации различны.

Деформируемость эритроцитов влияет на оседание при центрифугировании уже при малых ускорениях 200—800 g [186—537]. «Плотная» упаковка нормальных эритроцитов человека (максимально достижимая без повреждения) происходит при 10—12-минутном центрифугировании с ускорением 12 000 g [537] или в течение 30—40 мин при 3000 g.

Обработка эритроцитов формальдегидом, уменьшающая их деформируемость, резко увеличивает количество плазмы в центрифугате $H > 10\%$, но в разбавленной крови ($H = 3\%$), обработанной формальдегидом, результат центрифугирования

искажается слабо и мало отличается от результата оседания в условиях нормальной гравитации [537]. Агрегация оседающих эритроцитов в очень быстро вращающейся центрифуге едва ли происходит, видимо из-за высоких скоростей оседания эритроцитов и изменений их формы [234].

Оседание форменных элементов может использоваться как метод их фракционирования. В условиях нормальной гравитации мелкие кровяные пластинки — тромбоциты — за 2 ч оседания практически полностью остаются в плазме. При оседании в условиях центрифугирования необходимы ускорения более 3000 g , чтобы осели и тромбоциты. В таких условиях центрифугат составлен из массы эритроцитов, которая отделена от плазмы пленкой лейкоцитов и тромбоцитов (*buffy coat*). Метод центрифугирования используется также для разделения эритроцитов по размерам [330].

13.2. Теоретические модели

Основой теоретического анализа процесса оседания служит обобщенная формула Стокса в виде:

$$v^p - v^f = (\rho_p - \rho_f) g \frac{K\omega^{2/3}}{\eta_f} \quad (13.1)$$

где $v^p(x, t)$ и $v^f(x, t)$ — скорости эритроцитов и плазмы в данный момент в данном сечении седиментационной трубки, и ρ_p и ρ_f истинные плотности эритроцитов и плазмы, η_f — вязкость ее, K — коэффициент, зависящий от среднего размера и формы эритроцитарных агрегатов и их объемной концентрации H , характеризующий взвесь в сечении x в момент времени t , ω — средний объем одного агрегата. Под g понимается ускорение силы тяжести или, для центрифугирования, центробежное ускорение.

Формула (13.1) представляет собой следствие закона сохранения количества движения и имеет смысл условия приближенной равномерности (квазистационарности) движения; ее можно получить, приравняв первое (главное) слагаемое в формуле типа (7.1) гравитационной силе. Формула (13.1) превращается в формулу Стокса для сферической частицы, падающей в безграничной среде, когда $v^f = 0$ и $K = (6\pi)^{-1} \cdot (4\pi/3)^{1/3}$. Соотношение (13.1) содержит неизвестные функции от x, t : скорости v^p и v^f , H и $N = H/\omega$, где N — числовая концентрация агрегатов. Связь между v^p и v^f дается законом сохранения массы смеси, т. е. в данном случае формулой: $v^p H + v^f (1 - H) = 0$ и поэтому:

$$v^p = (\rho_p - \rho_f) g \frac{KH^{2/3}(1 - H)}{\eta_f N^{2/3}} \quad (13.2)$$

Изменение H и N подчиняется балансовым уравнениям, имеющим смысл закона сохранения массы эритроцитов и уравнения кинетики агрегации (см. разделы 1.3.6 и 8.5). Без привлечения этих уравнений можно пользоваться формулой (13.2) только в случае малой концентрации при отсутствии агрегации ($H \ll 1$, $N = N_0 = \text{const}$), когда оседание каждого эритроцита происходит с постоянной скоростью независимо от остальных. Попытки обойти возникающие трудности за счет специального выбора коэффициента K как функции H и N или введения одного дополнительного балансового уравнения для H [18, 298, 348, 481, 511] к успеху не привели, так как они не дают S-образную форму седиментационной кривой, поскольку начальное ускорение оседания связано с процессом агрегации, исключенным из анализа.

Расчет с привлечением простой модели кинетики агрегации по Смолуховскому дает S-образную седиментационную кривую и позволяет при сопоставлении с опытом оценить коэффициент K в формуле (13.2), а также — скорость изменения числа агрегатов в единице объема [59]. Предложенная в работе [59] теория не учитывает процесса медленного уплотнения компактной зоны и некоторых других особенностей оседания эритроцитов в крупномасштабных сосудах (см. например [81, 110]). Существование крупномасштабных движений учитывается только в среднем — в коэффициенте K и в уравнении кинетики агрегации. Также в среднем учитываются и мелкомасштабные движения (вращение и флуктуации оседающих частиц). Восходящие и нисходящие потоки при седиментации, по-видимому, представляют собой проявление механической неустойчивости процесса оседания.

С позиций общей теории (см. раздел 1.2.7) оседание (как относительное движение фаз в смеси) представляет собой диффузию, вызванную (в отличие от молекулярной или флуктуационной) не собственным беспорядочным движением частиц, а действующей на них внешней силой.

Формула (13.1) есть определяющее соотношение для двухфазной среды, имеющее смысл закона диффузии взвешенных частиц.

14. АКУСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ

Сжимаемость крови (изотермическая), определяемая формулой $\beta = \rho^{-1} (d\rho/dp)_{T=\text{const}}$ по порядку величины мало отличается от изотермической сжимаемости воды и убывает почти линейно с ростом гематокрита. При 37°C для плазмы $\beta \approx 40,9 \times 10^{-11} \text{Па}^{-1}$, для крови (при $H = 40\%$) $\beta \approx 38,2 \cdot 10^{-11} \text{Па}^{-1}$. Таким образом, для крови максимально возможные изменения ее плотности в организме не превышают долей процента (см. стр. 68). Поэтому этими изменениями следует пренебрегать

при любых гидродинамических расчетах за исключением изучения распространения звука.

Скорость звука в крови, совпадающая по порядку величины со скоростью в воде ($\approx 1,5 \cdot 10^3$ м/с), для волн, длина которых намного больше диаметра эритроцита (т. е. при частотах до 10^7 Гц), слабо растет с увеличением гематокрита и жесткости эритроцитов. Скорость звука слабо зависит и от частоты (отчасти вследствие деформируемости эритроцитов).

Ослабление звука в крови для диапазона частот $1 \div 10$ МГц почти целиком обусловлено поглощением, тогда как рассеяние играет сравнительно малую роль [139]. В суммарном поглощении при частоте 1 МГц релаксационный механизм поглощения (с участием плазменных белков и, в особенности, содержимого эритроцитов) составляет 40, потери от вязкости — 20 и потери на теплопроводность — 40%. С ростом частоты до 10 МГц релаксационное поглощение доходит до 85%. Поглощение зависит от преимущественной ориентации эритроцитов по отношению к направлению волны. Если ориентация случайна, то поглощение происходит как в суспензии сферических частиц.

С необходимой для практики точностью можно полагать, что рассеяние звука в крови следует закону Рэлея: интенсивность рассеянного звука обратно пропорциональна длине волны в четвертой степени. Рассеяние вначале почти линейно растет с увеличением гематокрита, достигает максимума, а затем убывает [139]. Положению максимума соответствует $H=25\%$. Рассеяние становится относительно важным механизмом ослабления звука в крови при частотах выше 30 МГц.

Влияние ультразвука на состояние крови [332, 596] зависит от интенсивности облучения. При потоке энергии $\sim 0,5 \cdot 10^4$ Вт/м² происходит группирование эритроцитов в слоях, перпендикулярных направлению волны и — последующая агрегация, а при потоке более $(1 \div 5) \cdot 10^4$ Вт/м² начинается разрушение эритроцитов (см. раздел 19.2). Ультразвуковое облучение может вызывать обструкцию сосудов, останавливая движение эритроцитов. Теоретическое описание феноменов группирования, перемещения или остановки эритроцитов в поле звуковой волны может быть дано для одиночной клетки на основе общего уравнения ее движения $m\dot{v}^p = f^p$, где f^p вычисляется по формуле (7.1) [17, 332].

Приложения ультразвуковых методов к исследованиям кровообращения и свойств крови (см. например, [595]) включают оценку размеров эритроцитарных агрегатов [346]. В сравнении с оптической методикой ультразвуковая несколько облегчает (из-за незначительности многократного рассеяния) возможность приближенной обработки результатов в абсолютных единицах.

Исследование физических свойств крови, так или иначе связанных с ее реологией, представляют самостоятельный практический интерес: ряд приложений был указан в предыдущих разделах, о других речь будет идти ниже. Дополнительные сведения можно найти в работах [3, 9, 45, 95, 96, 584, 591, 595].

Важно то, что оптические, электрические, седиментационные и акустические эффекты могут быть использованы для косвенного изучения внутренней структуры крови. Оптические методы в этом смысле наиболее привлекательны, поскольку они в наименьшей степени нарушают естественное состояние крови.

Прямой оценкой из оптических и электрических кривых можно вычислить характерное время образования и разрушения агрегационных структур. Чтобы получить более детальную информацию, необходимо выбрать параметры, характеризующие структуру крови. В принципе, полное описание достигается указанием функций распределения по объемам, конфигурациям, ориентации агрегатов и т. д., а роль параметров играют всевозможные моменты этих функций [95]. Практически можно ограничиться лишь несколькими первыми моментами, например, показателем гематокрита, средним числом эритроцитов в агрегате, средним удлинением агрегатов, средним вектором ориентации (при анализе ориентационных эффектов и анизотропии свойств) и т. п.

Коэффициенты определяющих соотношений (реологических, оптических и др.) для крови должны быть выражены через указанные здесь величины при помощи некоторых конечных соотношений, содержащих еще температуру, скорость сдвига и т. п. Тогда параметры структуры, не поддающиеся прямому измерению, могут быть найдены косвенно, т. е. по измерению сопротивления или яркости, и использованы для суждения о реологических свойствах. Если для параметров структуры сформулированы балансовые уравнения, то появится возможность судить об их коэффициентах, отражающих скорость процессов агрегации, ориентации и т. д. Реализация такого подхода требует, вместе с тем, прямых наблюдений за структурными изменениями, без чего невозможна проверка теории. В настоящее время достигнуты некоторые успехи в решении названных проблем, однако сохраняющиеся трудности весьма значительны.

РЕОЛОГИЯ КРОВИ И ФИЗИОЛОГИЯ
КРОВООБРАЩЕНИЯ

Сведения о реологических и микрореологических свойствах крови, главным образом, основаны на экспериментах *in vitro*, в которых лишь частично имитированы основные условия движения крови по сосудам (диапазон скоростей сдвига, размеры области течения). Неясно, однако, в каких участках русла реализуются те или иные эффекты и какова их физиологическая роль. Ниже обсуждаются некоторые проявления реологических особенностей крови в реальных сосудах, обнаруженные экспериментально или вытекающие из теории. Отдельные сведения такого рода приведены и в предыдущих главах; данные, относящиеся к патологии, рассматриваются в главах VI—VII.

15. ОСНОВЫ ГИДРОМЕХАНИКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

15.1. Сосудистое русло как гидравлическая сеть

Система кровообращения с точки зрения механики, представляет собой гидравлическую сеть, составленную из ветвящихся сосудов, насосов левого и правого сердца, «емкостей», «кранов» и т. п. На уровне капилляров система кровообращения гидравлически связана с интерстициальным пространством и через него с другими транспортными сетями организма.

Табл. 15.1 дает представление о порядке величин тех параметров, которые характеризуют движение крови в сосудах человека и собаки (верхние и нижние числа). Число Рейнольдса подсчитано как $Re = 2\rho U_* R_w / \eta_*$, где U_* — скорость, усредненная по сечению сосуда и за один сердечный цикл; пиковое значение числа Рейнольдса в крупных сосудах существенно больше. Величина η_* принята равной асимптотической вязкости крови при $\dot{\gamma} > 100 \text{ с}^{-1}$.

Проследивая изменение параметров вдоль сосудистого русла, необходимо отметить два важных обстоятельства: резкое уменьшение числа Рейнольдса в малых сосудах и возрастание, вплоть до артериол, скоростей сдвига в артериальном русле (см. раздел 16.1.2). Малые скорости сдвига имеют место только в венах, за исключением самых крупных.

Характеристика основных параметров движения крови*

Таблица 15.1

Сосуд	Диаметр, см	Общее число в организме	Длина, см	Средняя скорость течения, см/с	Средняя скорость сдвига, с ⁻¹	Среднее число Рейнольдса, Re
Аорта	1,6—3,2	1	80	60—30	100	1200—5800
	1,0—2,4	1	40	50	250	1670
Большие артерии	0,6—0,1	~10 ³	40—20	20	400	1000—100
	0,3—0,1	~10 ³	20—10	10	400	130—30
Малые артерии, артериолы	0,1—0,02	~10 ⁸	5—0,2	10—0,2	>10 ²	10—0,01
	0,05—0,002	~10 ⁷	1—0,2	6—0,3	>10 ²	10—0,02
Капилляры	0,0005—0,001	≥10 ⁹	0,1	0,05—0,07	400	0,001—0,003
	0,0008	~10 ⁹	0,1	0,07	450	0,002
Венулы, малые вены	0,02—0,2	~10 ⁹	0,2—1	0,1—1	~10 ²	0,01—1
	0,003—0,15	~10 ⁸	0,2—1	0,07—1,5	~10 ²	0,007—6,5
Большие вены	0,5—1,0	~10 ³	10—30	10—20	100	100—600
	0,25—0,6	~10 ³	10—20	1,5—3,6	30	10—70
Полые вены	2,0	2	50	10—20	50	600—1000
	1,25	2	40	35	140	1375

* В числителе — данные о сосудах большого круга человека, в знаменателе — собаки; таблица составлена по [598] с привлечением также и других источников.

15.2. Некоторые сведения из гидромеханики

Эксперименты показывают, что на контакте вязкой жидкости с твердым телом выполняется условие прилипания (*no-slip condition*): составляющие скорости контактирующих сред вдоль поверхности контакта одинаковы, т. е. отсутствует проскальзывание жидкости. Условие прилипания справедливо для вязких жидкостей независимо от смачивания или несмачивания поверхности, физико-химических или электрических явлений на поверхности и т. п. Эффекты поверхностного натяжения сказываются на течениях со свободными поверхностями, например в трубках при их частичном заполнении. Для суспензий условие прилипания сохраняет силу, однако учет конечного размера взвешенных частиц требует (см. раздел 1.2.7) введения дополнительных гипотез об их взаимодействии с поверхностью границы. Течения вязкой жидкости практически всегда вихревые (в смысле 1.2.3).

Условия во входном сечении трубы влияют на течение вязкой жидкости лишь в начальном участке (*entrance region*; рис. 15.1). За его пределами в трубе постоянного сечения ско-

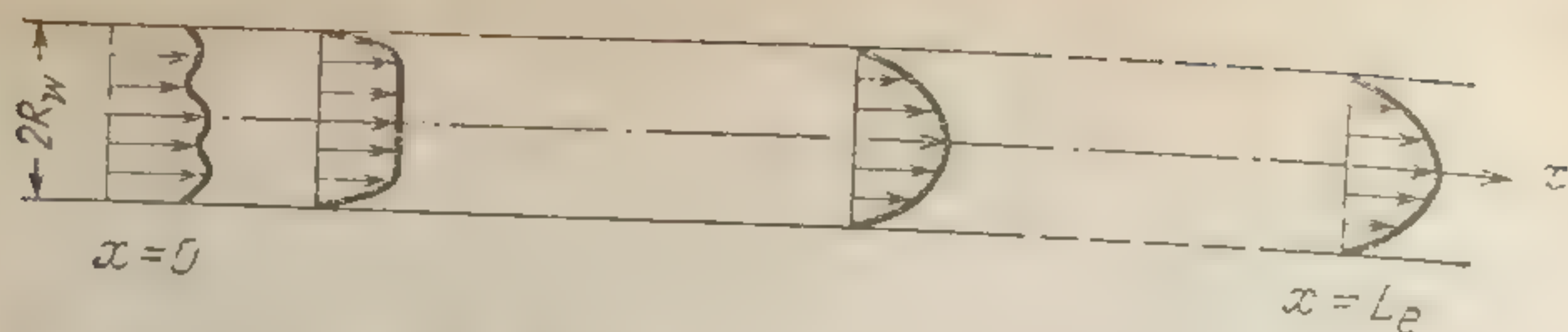


Рис. 15.1. Развитие течения в трубе: формирование параболического профиля скорости в начальном участке, L_e — длина участка.

рость направлена вдоль оси x , профили скорости неизменны вдоль трубы, а давление постоянно по сечению и линейно убывает по x . Течение, зависящее от расхода, но не от распределения скорости по входному сечению, называется развитым (*fully developed*). Для практических целей течение считают развитым, когда на оси скорость отличается от скорости в развитом течении менее, чем на 1%.

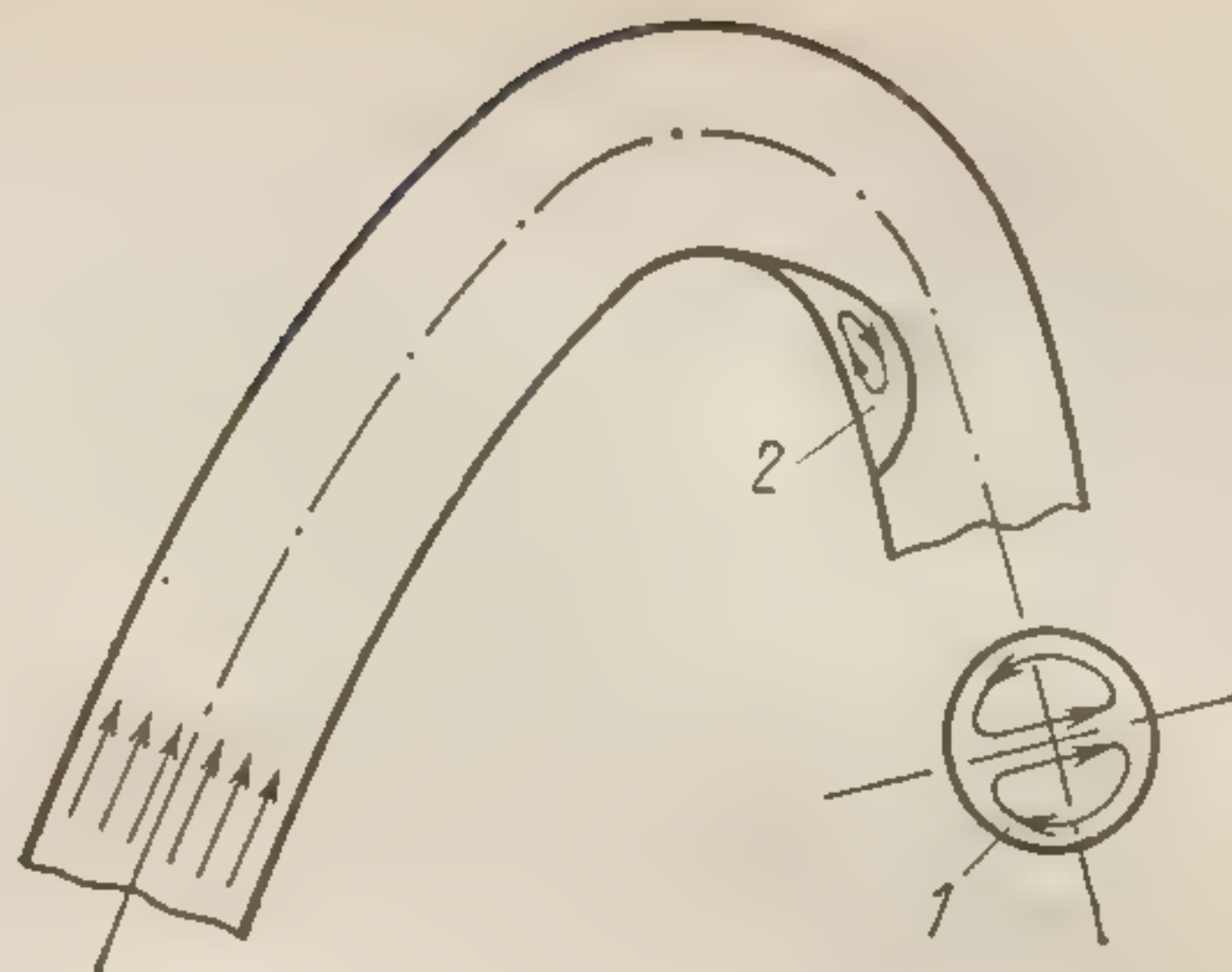
В прямой трубке круглого сечения при стационарном течении ньютоновской жидкости далеко от входа создается пуазейлевское течение с параболическим профилем скорости. Термином «пуазейлевское» обозначают развитое стационарное течение любой вязкой жидкости в прямой трубе постоянного сечения.

Безразмерный параметр $Re = 2\rho UR_w/\eta$, называется числом Рейнольдса; в него входит диаметр трубки $2R_w$, средняя скорость жидкости $U = Q/\pi R_w^2$, ее характерная вязкость η , плотность ρ . Число Re характеризует отношение сил инерции к силам вязкого трения. Число Рейнольдса может быть образовано для любого течения как комбинация $\rho \cdot U \cdot L / \eta$, где звездочками обозначены характерные значения плотности, скорости, размера и вязкости.

При $Re < 1$ (вплоть до $Re \sim 1$) влияние начала трубки распространяется внутрь на расстояние порядка $2R_w$; с ростом Re длина этого начального участка (*entrance length*) L_e увеличивается так, что $L_e \approx 0,08 R_w \cdot Re$ для круглой трубы.

Когда (см. рис. 9.2.) жидкость движется в расширяющейся трубке, то при высоких числах Рейнольдса может возникнуть отрыв потока (*separation*). Ниже по потоку, где сечение постоянно, развитое течение восстанавливается, так что образуется застойная зона с замкнутыми траекториями. Точки, соответствующие началу и концу застойной зоны, называются точками отрыва и присоединения. Размер застойной зоны растет с увеличением Re . В трубе с искривленной осью при высоких числах Рейнольдса также образуются застойные зоны (рис. 15.2), и, кроме того, возникают вторичные течения (*secondary flows*): на основной поток вдоль трубы накладываются движения в плоскости, перпендикулярной оси трубы. Появление застойных зон характерно для непрямолинейных течений, когда существенны инерционные силы.

Рис. 15.2. Вторичное течение (1) и отрывная зона (2) в искривленной трубке.



Для бесконечно длинной прямой трубки или, что то же самое, для развитого течения, силы инерции влияют на возмущения, вносимые в поток неровностями стенок, условиями на входе и т. п. Такие возмущения при малых Re локализованы в окрестности своего источника и затухают со временем; при больших Re возмущения не затухают, а распространяются далеко от источника. Течение становится неустойчивым (*unstable*) начиная с некоторого значения числа Рейнольдса. Неустойчивость (*instability*) ведет к образованию турбулентности (*turbulence*). При малых числах Рейнольдса траектории частиц краски в потоке — гладкие, упорядоченные; облако краски плавно удлиняется и сносится потоком; измерители локальной скорости и давления регистрируют на ленте прямые линии (применительно к суспензиям имеются в виду приборы, не реагирующие на флуктуационное движение взвешенных частиц); все это означает, что течение — ламинарное.

При увеличении числа Рейнольдса картина сохраняется, пока при некотором $Re = Re_*$ не наступают резкие изменения: траектории частиц краски становятся беспорядочными, облако краски расплывается намного быстрее; на записях скорости и давления появляются беспорядочные всплески значительной амплитуды — турбулентные пульсации: течение стало турбулентным. Турбулентность возникает в любых стационарных течениях ньютоновских жидкостей, когда число Рейнольдса Re , составленное из характерных значений скорости, размера, вязкости и плотности, превышает критическое значение Re_* , одно и то же для всех течений при данной геометрии. Например, при течении в круглой трубке с сужением на 50% критическое число Рейнольдса $Re_* \approx 100-200$, при течении в круглой длинной трубке постоянного сечения $Re \approx 2000$. Для нестационарных течений переход к турбулентности определяется значением не только числа Рейнольдса, но и других безразмерных параметров (см. раздел 16.1.1).

Структура турбулентного течения представляет собой совокупность очень большого числа малых вихрей, наложенных

на основное «среднее течение». Вихри рождаются и затухают, дробятся и сливаются, обмениваются энергией и количеством движения; типичные размеры и время жизни вихрей убывают с ростом числа Рейнольдса. В суспензиях характерный масштаб турбулентных вихрей может быть велик по сравнению с размерами взвешенной частицы. Недопустимо смешивать беспорядочное вихреобразование в турбулентном потоке с существованием «вихря скорости» (см. раздел 1.2.3) или регулярных замкнутых траекторий в застойных зонах. Турбулентность возникает позже и, видимо, вследствие потери устойчивости, но это разные явления. Нельзя также смешивать турбулентные пульсации (последствие неустойчивости) с псевдотурбулентностью — мелкомасштабным беспорядком в суспензиях из-за присутствия частиц (см. раздел 1.4.1), когда обтекание каждой частицы ламинарно, как и движение смеси в целом. Турбулентность, как и псевдотурбулентность, изменяет (обычно усиливает) диффузию и теплопередачу в жидкостях.

Присутствие в жидкости деформируемых частиц даже в небольшой концентрации изменяет характер турбулентных пульсаций. В слабых растворах некоторых высокополимеров проявляется эффект Томса — снижение (в сравнении с чистым растворителем) сопротивления течению в турбулентном режиме (см. стр. 180, 244).

15.2.1. Стационарные течения в трубах

Классическим примером стационарного развитого течения служит пуазейлевское течение ньютоновской жидкости. Теоретическое решение задачи о течении в круглой трубке (для распределения скорости по сечению $v_x(r)$, скорости на оси U_0 , средней скорости U_m , расхода Q , напряжения τ_w и скорости сдвига $\dot{\gamma}_w$ на стенке) дает:

$$v_x = \frac{1}{4\eta} (R_w^2 - r^2) \frac{\Delta p}{l}, \quad U_0 = \frac{R_w^2}{4\eta} \cdot \frac{\Delta p}{l} \quad (15.1)$$

$$U_m = \frac{1}{2} U_0, \quad Q = \frac{\pi R_w^4}{8\eta} \cdot \frac{\Delta p}{l} = \pi R_w^2 U_m \quad (15.2)$$

$$\tau_w = \frac{R_w}{2} \cdot \frac{\Delta p}{l}, \quad \dot{\gamma}_w = \frac{4U_m}{R_w}. \quad (15.3)$$

Аналогичные формулы, описывающие течение кессоновской жидкости (стр. 33) имеют вид:

$$v_x = \frac{1}{4k^2} (R_w^2 - r^2) \frac{\Delta p}{l} - \frac{4}{3k^2} (R_w^{3/2} - r^{3/2}) \left(\frac{\tau_0 \Delta p}{2l} \right)^{1/2} +$$

В тече
напряж
радиус
скорост
жидкост
сущес
ствам (с

Раз
костях
послед
мо. Ес
пример
для стр
венно»
нение
нимы,
учитыв
дель т
Нес
печени
тивляе
Чтобы
вводят
сопроти
движен
сечени
ний на

Рис. 15.
рости п
ской (1
жидкост

$$+ \frac{1}{k^2} (R_w - r) \tau_0 \text{ при } r > R_c. \quad (15.4)$$

$$Q = \frac{\pi R_w^4 \Delta p}{8k^2 l} \left[1 - \frac{16}{7} \left(\frac{2l\tau_0}{R_w \Delta p} \right)^{1/2} + \frac{4}{3} \left(\frac{2l\tau_0}{R_w \Delta p} \right) - \frac{1}{21} \left(\frac{2l\tau_0}{R_w \Delta p} \right)^4 \right] \quad (15.5)$$

$$\dot{\gamma}_w = - \frac{R_w \Delta p}{2lk^2} + \frac{2}{k^2} \left(\frac{\tau_0 R_w \Delta p}{2l} \right)^{1/2} - \frac{\tau_0}{k^2}. \quad (15.6)$$

В течении кессоновской и других жидкостей с предельным напряжением сдвига образуется центральное ядро (*rigid core*) радиусом R_c ($|\tau| = \tau_0$ при $r = R_c$), движущееся как целое со скоростью U_c (рис. 15.3). Профиль скорости для кессоновской жидкости уплощен по сравнению с параболическим: это присуще всем вязко-пластическим и псевдопластическим жидкостям (стр. 32).

Развитие течения в ньютоновской и нелинейно-вязкой жидкостях происходит примерно одинаково, но использование последней модели для начального участка не всегда допустимо. Если время «пролета» частицы через начальный участок, примерно равное L_e/U_0 много больше времени, необходимого для структурных изменений в частице жидкости, то они «мгновенно» следуют за гидродинамическими событиями и применение модели оправдано. Если же названные времена сравнимы, то процессы в частице нестационарны и необходимо учитывать кинетику структурных изменений, используя модель тиксотропной жидкости (стр. 34).

Необходимость приложения перепада давления для обеспечения движения в трубе означает, что система как бы сопротивляется этому движению вследствие инерции и вязкости. Чтобы количественно характеризовать перепад давления, вводят две эквивалентные характеристики: гидравлическое сопротивление R — перепад давлений, необходимый для продвижения единицы объема жидкости в единицу времени через сечение, или коэффициент сопротивления λ — перепад давления на длине, равной половине радиуса трубы, необходимый

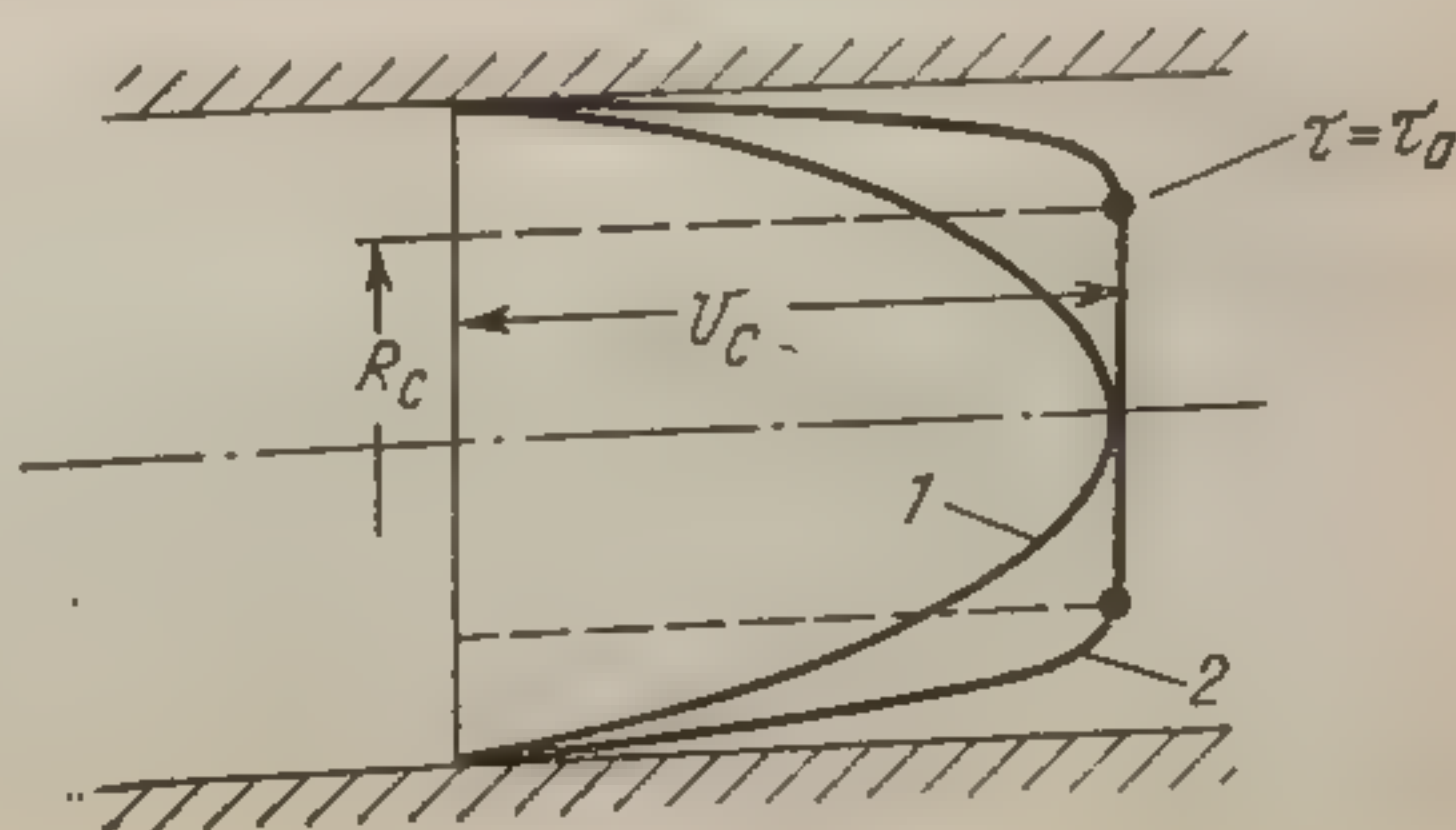


Рис. 15.3. Распределение скорости при течении ньютоновской (1) и кессоновской (2) жидкостей в трубе.

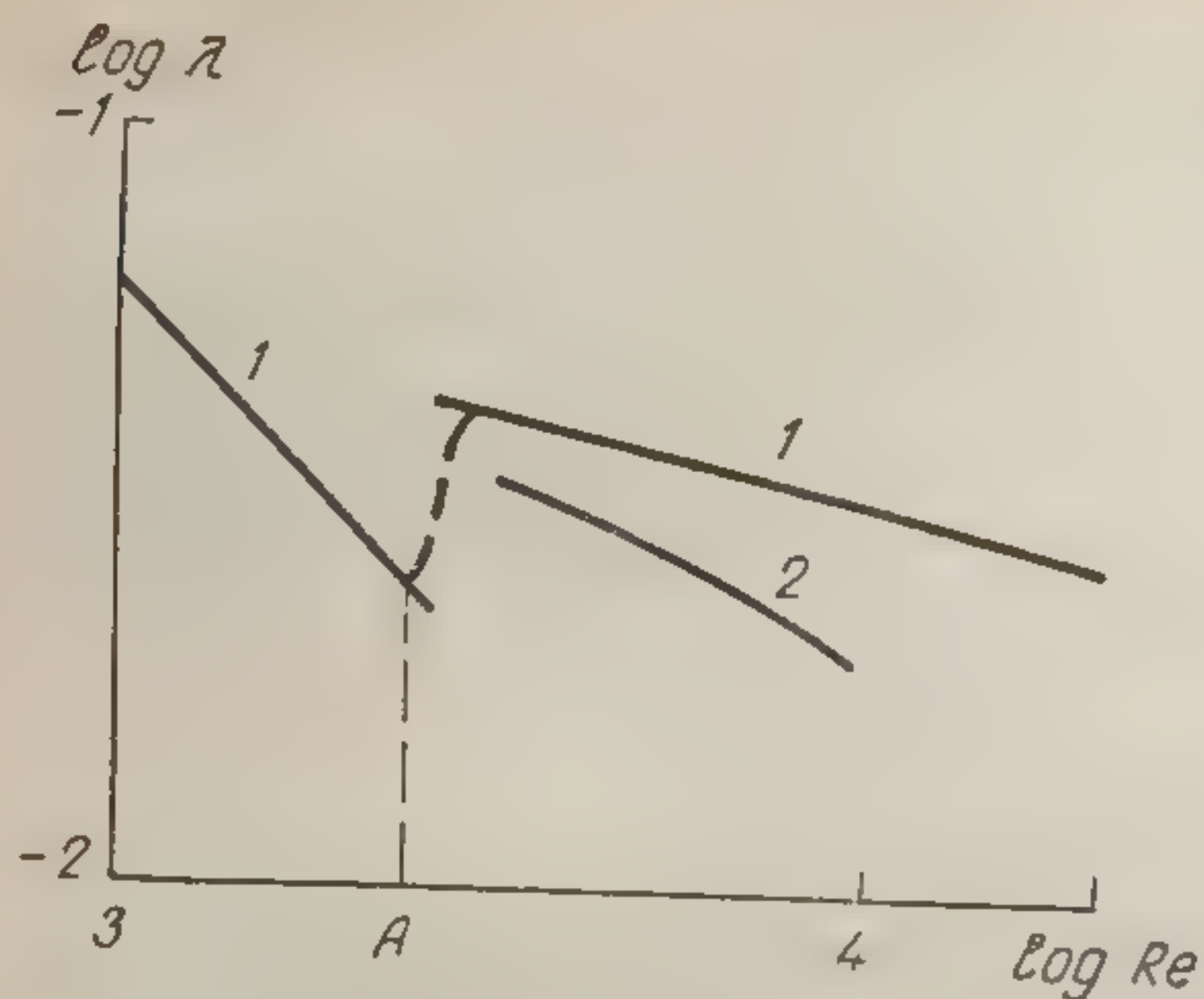


Рис. 15.4. Зависимость коэффициента сопротивления от числа Рейнольдса.

1 — ньютоновская жидкость в гладкой трубке; 2 — ньютоновская жидкость с полимерными добавками в гладкой трубке.

для придания единице объема жидкости единицы кинетической энергии. Сообразные с этими определениями формулы имеют вид:

$$R = \frac{\Delta p}{Q}, \quad \lambda = \frac{1}{\frac{1}{2} \rho U_m^2} \cdot \frac{R_w \Delta p}{2l}. \quad (15.7)$$

Формулы (15.7) указывают способ вычисления R , λ по измеренным или теоретически найденным значениям Δp , Q , $U_m = Q/\pi R_w^2$. Величины R и λ не содержат новой информации по сравнению с Δp и Q , хотя и удобны, особенно безразмерная величина λ .

Поскольку связь между Δp и Q определяется геометрией трубы и свойствами жидкости, то R и λ также от них зависят. Конкретное выражение такой зависимости носит название «закона сопротивления». Для течения Пуазейля:

$$R = \frac{8\eta l}{\pi R_w^4}, \quad \lambda = \frac{16}{Re}. \quad (15.8)$$

Формулы (15.8) в сочетании с математическими определениями смысла R и λ (15.7) выражают один и тот же пуазейлевский «закон сопротивления».

Многочисленные эксперименты с различными гладкими трубами и различными ньютоновскими жидкостями подтвердили, что существует универсальная зависимость $\lambda = \Psi(Re)$, которая изображена на рис. 15.4 (кривая 1). Кривая 2 показывает эффект Томса при добавлении малых количеств высокополимера (см. стр. 178). Точка А на рисунке соответствует критическому числу Рейнольдса, т. е. отделяет ламинарную область от турбулентной. Штриховые участки кривых между ламинарным и турбулентным «законами сопротивления» соответствуют той области чисел Рейнольдса, в которой наблюдается большой разброс данных из-за возникновения крупных нерегулярных вихрей.

15.2.2. Нестационарные течения в трубах

При осесимметричном периодическом (или близком к нему) течении вязкой жидкости в трубе круглого сечения и с жесткими стенками под действием перепада давления $\Delta p(t)$ продольная скорость и градиент давления одинаковы во всех сечениях трубы и не зависят от x , а радиальная составляющая скорости равна нулю: $v_x = v_x(t, r)$, $v_r = 0$, $p = p(t, x)$. В случае податливых стенок, амплитуда перемещений которых невелика, приближенно $v_x = v_x(t, r, x)$, $v_r = v_r(t, r, x)$, $p = p(t, x)$, $R_w = R_w(t, x)$, причем радиальная скорость v_r по порядку величины мала по сравнению с v_x и $v_r = \dot{R}_w$ при $r = R_w$. Упругая трубка, заполненная вязкой несжимаемой жидкостью, обладает тем свойством, что периодическое изменение давления во входном сечении генерирует периодические по времени и затухающие по длине пульсовые волны — волны изменений скорости, давления и радиуса. Скорость пульсовой волны в реальной жидкости слабо зависит от ее вязких свойств, но они вносят вклад в затухание волны.

При течении ньютоновской жидкости в трубе с жесткими стенками, когда перепад давления Δp колеблется вокруг среднего значения $\bar{\Delta p}$ с частотой ω и относительной амплитудой $a < 1$, например, $\Delta p(t) = \bar{\Delta p}(1 + a \cos \omega t)$, прочие гидродинамические параметры совершают колебания с той же частотой и амплитудой, пропорциональной a . Средний по времени расход \bar{Q} определяется по формуле Пуазейля (с $\bar{\Delta p}$ вместо Δp), а мгновенное значение расхода по формуле

$$Q = \bar{Q}[1 + a_Q \cos(\omega t - \varphi_Q)]$$

Относительная амплитуда расхода a_Q и угол сдвига фаз φ_Q зависят от безразмерного частотного параметра $\alpha = R_w^2 \rho \omega / \eta$, который наряду с числом Рейнольдса характеризует роль инерционных сил. Рис. 15.5 иллюстрирует распределение скорости по сечению трубки. Угол сдвига фаз и отношение амплитуд a_Q/a не зависят от $\bar{\Delta p}$ и a . Отклонения от этого правила возникают при движении жидкостей с нелинейной вязкостью*, тиксотропных и других жидкостей с нелинейным определяющим реологическим соотношением, а также — при податливости стенок.

При обработке экспериментальных данных зависимость между давлением и расходом часто оценивают по средним за цикл значениям \bar{Q} , $\bar{\Delta p}$, причем используется, по аналогии со стационарным течением, гидравлическое сопротивление

* Напомним, что использование таких моделей, в частности модели Кессона, лишено смысла, когда характерное время, потребное для изменения структуры жидкости, сравнимо с периодом пульсаций или больше него (см. стр. 34).

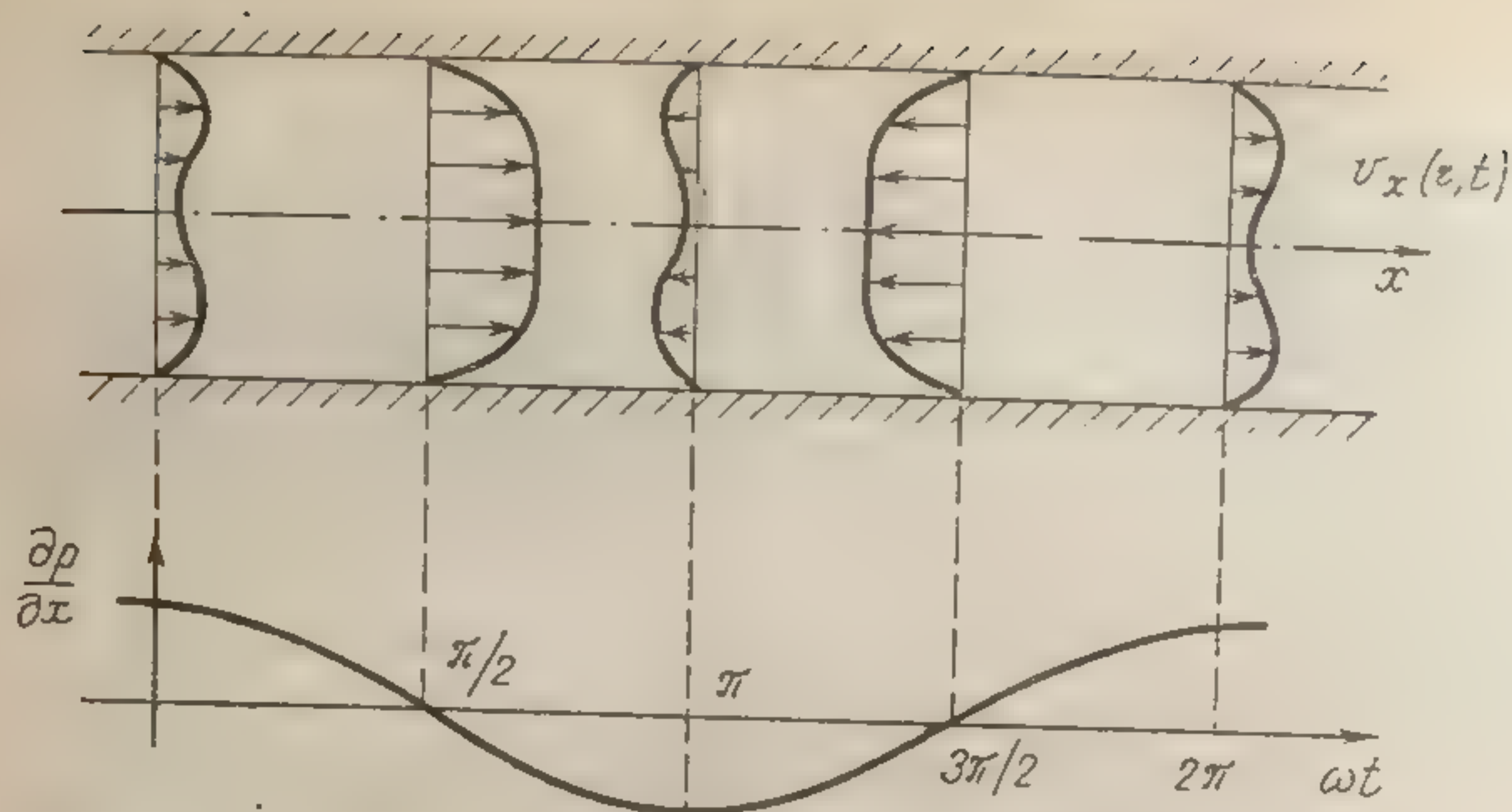


Рис. 15.5. Распределение скорости в пульсирующем течении с нулевым средним расходом.

$R = \Delta \bar{p} / \bar{Q}$. Ход кривой $\bar{Q} = f(\Delta \bar{p})$ и многие другие характеристики нестационарного потока определяются числом Рейнольдса Re , подсчитанным по средней (за цикл) или максимальной скорости, частотным параметром α и относительной амплитудой скорости a_Q , если средняя за цикл скорость не равна нулю. Критическое число Рейнольдса для нестационарных течений, вообще говоря, зависит от α и a_Q (см. 16.1.1). В ламинарных нестационарных течениях при увеличении Re , α или a_Q может возникать (при искривленных линиях тока) отрыв течения. Нестационарные застойные зоны иногда рождаются только на короткое время на каждом цикле пульсаций.

15.2.3. Движение вязкой жидкости с частицами, заполняющими просвет трубки

Сказанное в разделах 15.2.1 и 15.2.2 относилось к чистым жидкостям и суспензиям при условии, что взвешенные частицы по размерам много меньше диаметра трубки. Методы механики сплошной среды позволяют изучать и другую предельную ситуацию, когда частицы имеют размер порядка диаметра трубки.

Поясним применяемый в таких случаях подход на примере течения в круглой жесткой трубке радиуса R_w , когда в ней движется ньютоновская вязкая жидкость, «проталкивающая» частицы с поперечным размером R_p , близким к R_w . Для деформируемых частиц их свободный, нестесненный трубкой размер R_{p0} может быть и больше, чем R_w . Анализ такого течения включает в себя исследование движения жидкости между частицами и в слое между частицей и стенкой, а также сопровождающегося деформированием движения каждой частицы. Подобное исследование может быть осуществлено теоретиче-

ски (на ЭВМ) или экспериментально, на натурном объекте или его модели, притом увеличенной, если объект мал.

Когда число Рейнольдса $Re = 2\rho_f U_*^p R_w / \eta_f$, подсчитанное по характерной скорости частиц, радиусу трубки и вязкости несущей жидкости, мало (не более 0,01), то расход смеси Q или разность средних по сечению давлений на концах $\Delta \langle p \rangle$ отклоняются от средних по времени значений \bar{Q} и $\overline{\Delta \langle p \rangle}$ всякий раз, когда мимо измерителя проходит частица. Между «сглаженными», средними по времени \bar{Q} и $\overline{\Delta \langle p \rangle}$ наблюдается простая возрастающая зависимость, аппроксимируемая формулой:

$$\bar{Q} = \frac{\pi R_w^4 \overline{\Delta \langle p \rangle}}{8 \eta_f l} \Psi,$$

где поправочный к пуазейлевскому закону коэффициент Ψ зависит от безразмерных величин R_{p0}/R_w , $E_p R_w / U^p \eta_f$, R_w / l_p , а также других, характеризующих свойства, размеры и расположение частиц через равновесный размер R_{p0} и эффективный модуль упругости частицы E_p , вязкость несущей жидкости η_f и расстояние между частицами l_p . Для рассматриваемого течения вводят также понятие кажущейся вязкости $\eta = \eta_f / \Psi$.

Течение в узкой трубке зависит только от реологических свойств самой жидкости и самих частиц, тогда как на течение в широкой трубке влияют еще взаимодействия между частицами. Если сравнить значения η_a при $R_w \gg R_{p0}$ и $R_w \sim R_{p0}$, то оказывается, что для частиц с $R_{p0} < R_w$ и для легко деформируемых частиц, у которых либо мало E_p , либо $(R_{p0} - R_w)/R_w \ll 1$, кажущаяся вязкость η_f / Ψ меньше, чем кажущаяся вязкость η_a в широкой трубке (при этом $\Psi < 1$). Этот эффект связан с существованием смазочных слоев между частицами и стенкой.

16. ПРОЯВЛЕНИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КРОВИ В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Наблюдения и измерения *in vivo*, теоретические расчеты и модельные эксперименты в абсолютном большинстве выполнены либо для отдельных кровеносных сосудов, либо для целого органа.

16.1. Режимы течения крови по сосудам

16.1.1. Течения в крупных сосудах

Данные о числах Рейнольдса, характерных для кровеносных сосудов (табл. 15.1), свидетельствуют, что турбулентность возможна лишь в начале аорты (человека и крупных живот-

ных) и в местах ветвления крупных сосудов, а также — при их стенозировании. Это суждение основано на предположении о том, что для крови критические числа Рейнольдса, соответствующие переходу к турбулентному режиму течения по порядку величины такие же, как для чистых жидкостей в модельных опытах (стр. 177). Имеются веские доказательства того, что движение крови по большинству крупных сосудов ламинарно, и, стало быть, оно ламинарно и в малых сосудах, где число Рейнольдса ниже.

В числе этих доказательств — эксперименты [491] по стационарной перфузии сегмента артерии кровью, результаты которых представлялись в виде кривой $\lambda(Re)$ (см. стр. 180). При этом не обнаружено существенных отклонений критического числа Рейнольдса от известного для труб (~ 2000). В опытах *in vivo* на аорте крупных животных (лошадь, свинья, собака) при помощи термоанемометра регистрировали профиль скорости в начале сосуда [226, 499], которые оказались близкими по виду к ламинарным (предсказываемым теоретически и измеренным в модельных опытах). Измерения термоанемометром хаотических пульсаций показали такой их уровень, который с развитой турбулентностью отождествлять нельзя*. По мере удаления от сердца хаотические пульсации полностью исчезают. Тот же метод измерений четко регистрирует турбулентность в стенозном сужении [548]. Наконец, прямые измерения *in vivo* сопротивления крупных сосудов [499] дают величины, по порядку близкие к оценкам на основании теории ламинарного течения. Данные по органному кровотоку (см. раздел 16.2) также свидетельствуют о том, что сопротивление органа, обусловленное малыми сосудами с ламинарным потоком, не имеет типичной для турбулизации растущей зависимости от кровотока.

Исследования турбулентных течений и условий перехода пульсирующих течений к турбулентному режиму далеки от завершения. Как указано выше, при стационарном течении крови в гладкой трубе переход к турбулентности происходит при $Re_* \sim 2000$ [238]. При нестационарном течении критическое число Рейнольдса Re_* , подсчитанное по средней скорости, увеличивается с ростом параметра α (см. раздел 15.2.2): до $\alpha \approx 10$ рост числа Re_* происходит медленно, а затем он ускоряется. С увеличением α расширяется диапазон чисел Рейнольдса, соответствующих переходным режимам, когда в потоке возникают крупные нерегулярные завихрения.

По некоторым данным, увеличение относительной амплитуды скорости a_0 дает стабилизирующий эффект [239] пока $a_0 \ll 1$. Когда средний расход близок к нулю, переход к турбулентности происходит в том случае, если число Рейнольдса Re_a , подсчитанное по амплитуде скорости, превышает критическое значение Re_{a*} , зависящее от частотного параметра α (причем $Re_{a*} \sim 10^3$ [225]). Податливость стенок трубы как фактор, влияющий на пе-

* По-видимому, сохраняются возмущения (созданные в сердце и в устье аорты) во время выброса. Уровень пульсаций периодически изменяется, достигая максимума при систоле.

переход к турбулентности, в физиологических условиях, видимо, не имеет существенного значения [491].

Характер турбулентных пульсаций крови зависит от присутствия эритроцитов. Так, при прокачивании их разбавленной суспензии в изотоническом растворе ($H=0,06\%$) через трубку диаметром 4 мм при $Re=700-8000$ измеряли (лазерным анемометром) пульсации продольной скорости [304]. При $Re<2000$ наблюдалось безусловно ламинарное, а при $Re>3000$ — безусловное турбулентное течение как для чистого раствора, так и для суспензии. При истечении концентрированной суспензии эритроцитов через отверстие уровень турбулентных пульсаций зависит от показателя гематокрита [452, 550]: в частности, он может быть слегка выше, чем в однородной жидкости с той же вязкостью.

В связи с тем что плазма крови содержит значительное количество высокомолекулярных соединений, а кровь — еще и эритроциты, обладающие упругими свойствами, неоднократно высказывалось мнение, что и плазма, и кровь должны быть вязко-упругими жидкостями (см., например [436]). Однако для ламинарных потоков исчерпывающих экспериментальных доказательств этому не найдено (см. раздел 6.3). Некоторые эксперименты показывают, что кривые $\lambda(Re)$ для потоков крови и плазмы в трубках отличаются от кривых для чистых жидкостей и приближаются (см. стр. 180) к кривым для жидкостей с полимерными добавками [20—22, 224]. Иными словами, в крови, как и в этих жидкостях, слабая вязко-упругость, практически нерегистрируемая при ламинарном течении, начинает сказываться в турбулентном режиме. Неизвестно, какие составляющие крови ответственны за этот эффект [20].

Если вязкость крови в организме снизится, то числа Рейнольдса для всех сосудов увеличатся. В тех участках русла, где число Рейнольдса еще не превзойдет критического значения, течение останется ламинарным, причем в сосудах, где $Re<1$, гидравлическое сопротивление уменьшится пропорционально вязкости, а в сосудах, где $Re>10$ (но ниже Re_c), сопротивление останется практически прежним, ибо относительный вклад вязкости в него мал. В тех же участках русла, где увеличившееся (за счет снижения вязкости) число Рейнольдса превзойдет критическое значение, возникнет турбулентность и сопротивление увеличится резко. Поскольку это может произойти только в крупных сосудах, то относительное изменение общего сопротивления русла будет все же небольшим.

Застойные зоны и зоны с вторичными течениями (см. раздел 15.2) являются как бы очагами возможной турбулентности, так как для них критические числа Рейнольдса меньше, чем для «прямых» сосудов. Поскольку возникновение застойной зоны (первоначально ламинарной; см. [91], стр. 89), так же требует перехода через некоторое пороговое значение числа Рейнольдса (меньшее, чем Re_c), то снижение вязкости может привести к образованию новых застойных зон. Первоначальные застойные зоны при этом расширяются и, возмож-

но, турбулизируются. Реологические особенности крови, незначительно влияющие на порог возникновения застойной зоны, приводят к некоторому ее расширению по сравнению с течением ньютоновской жидкости при том же числе Рейнольдса [285].

Возможность этого в физиологических условиях трудно проконтролировать гидродинамическими измерениями. Акустический метод обнаружения возмущений кровотока иногда фиксирует усиление шумов от некоторых участков сосудистого русла при малокровии, когда вязкость крови понижена. Недостаточность представлений о физической природе акустического излучения сосудов не позволяет считать это доказательством усиления турбулентности. Трудности микрореологических измерений и погрешности (при измерении скоростей) столь велики, что эффекты неньютоновости в крупных сосудах не удастся зарегистрировать. В модельных опытах на трубках было обнаружено небольшое количественное различие перфузионных (расходных) характеристик для крови и ньютоновской жидкости (см., например [399]). Теоретические расчеты показывают, что названные различия и не должны быть большими, поскольку в крупных сосудах относительный вклад пристенного слоя в величину сопротивления мал (порядка δ^4/R_w^4 , где δ — толщина пристенного слоя), а зависимость вязкости от скорости сдвига (по модели Кессона) в реальном диапазоне скоростей сдвига также не существенна, так как напряжения сдвига на стенке ($\tau_w = \eta \dot{\gamma}_w \approx 1,6 \text{ Н/м}^2$) намного больше предельного напряжения ($\tau_0 < 0,01 \text{ Н/м}^2$).

Иными словами, даже мгновенная подстройка размера агрегатов под локальную скорость сдвига и, стало быть, возникновение сравнительно крупных агрегатов на каждом пульсовом цикле заметно не меняет суммарных характеристик течения. В действительности же в большинстве сосудов образование крупных агрегатов исключено из-за малости «пролетного» времени (порядка $\sim 1 \text{ с}$ согласно табл. 15.1) по сравнению с характерным временем агрегации.

Согласно теории [128], степень агрегации в пульсирующем потоке определяется средним за цикл абсолютным значением скоростей сдвига, амплитудой их колебаний и частотой. При этом она также периодически меняется во времени, причем амплитуда колебаний и их средний уровень убывают, при прочих равных условиях, с ростом частоты. Измерения отражения света от трубки, вставленной в артерию кошки (см. раздел 10), дают именно такой оптический сигнал. По-видимому, полной дезагрегации в крупных сосудах нет, но средний размер агрегатов невелик.

Оценка локальных значений степени агрегации и вязкости по скорости сдвига, но без учета временного хода агрегации

могла бы привести к неверному выводу о том, что вблизи оси крупных сосудов, где скорости сдвига очень малы, существуют большие агрегаты. Но для их образования нет достаточно времени, а флуктуационное движение способствует выравниванию агрегационного состава по сечению.

Сказанное выше относится преимущественно к крупным артериям (для которых в норме число Рейнольдса не менее единицы), но справедливо и для крупных вен. Различие состоит в том, что для вен (см. табл. 15.1) характерная скорость сдвига меньше, чем для артерий того же диаметра, а «пролетное» время может достигать 5–10 с. Поэтому при прочих равных условиях степень агрегации и, соответственно, вязкость в венах должны быть несколько выше, чем в артериях (ср. [76]).

Отсутствие прямых способов измерения степени агрегации крови, интенсивности микродвижений и других детальных характеристик для крупных сосудов делает актуальной задачу теоретического предсказания этих характеристик по измерениям скорости кровотока и данным реологических экспериментов *in vitro*. Попытки развить теоретические соображения для крупных сосудов, где числа Рейнольдса велики, осложнены тем, что длина участков между ветвлениями меньше, чем длина начального участка в трубке того же диаметра при тех же числах Рейнольдса (см. стр. 176). В таких сосудах течение отличается от развитого: гидродинамические и структурные параметры изменяются по длине и чувствительны к условиям на входе в сосуд, которые в большинстве случаев нам неизвестны.

16.1.2. Течения в малых сосудах

При микроскопии кровеносных сосудов в проходящем свете при увеличении в 200–400 раз отдельные эритроциты различимы только в самых мелких капиллярах. В сосудах диаметром $15 \div 25$ мкм визуально можно установить направление течения, особенно на ветвлении сосудов и по просветам между отдельными «пакетами» эритроцитов. В этих случаях удастся различить колебания кровотока, синхронные с сердцебиениями. В остальных кровеносных сосудах их содержимое представляется в виде почти гомогенной осевой струи и двух бесцветных пристенных слоев. Некоторые авторы наблюдали, что пристенные слои расширяются при увеличении кровотока и уменьшаются при его замедлении, но вместе с тем ширина пристенных слоев мало различается в сосудах разного калибра, часто бывает неодинаковой с обеих сторон сосуда, а нередко и совсем отсутствует [180].

В литературе отсутствует детальное описание наблюдений кровотока в отраженном свете или в комбинации с телевизионной системой. По-видимому, с помощью этой техники можно получить более контрастное изображение при лучшем разрешении деталей и не только на прозрачных объектах типа брыжейки, крыла летучей мыши и т. п.

При количественной микроспектроскопии обнаружено [598], что понижение оптической плотности сосуда при пере-

ходе от осевой струи в пристенный слой недостаточно для того, чтобы признать пристенный слой состоящим из чистой плазмы. Наличие эритроцитов в пристенном слое легко обнаруживается при ускоренной микрокиносъемке, когда длительность засветки кадра не превышает $1/15\,000$ с, в тех же самых сосудах, в которых визуально или при обычной кинограмме выявлялся «бесклеточный» пристенный слой. На кадрах ускоренной киносъемки видно, что пристенные зоны плазмы отличаются неровным контуром, иногда отсутствуют, иногда простираются до центра сосуда. Все это означает, что пристенный слой, обнаруживаемый при визуальной световой микрокопии естественного кровотока, — в значительной мере зрительный обман, который оказывается тем сильнее, чем быстрее кровоток. Это подтверждает и тот факт, что манипулируя осветителем микроскопа можно как бы изменять ширину пристенных слоев. Можно говорить поэтому лишь о неопределенном и все время изменяющемся слое, плохо отграниченном от остального содержимого сосуда. Это вполне соответствует представлениям, изложенным в разделе 9 (см. [72, 73]).

Данные, полученные при ускоренной киносъемке у края сосудов диаметром $15\text{--}20$ мкм, показывают [180], что даже в небольших сосудах с числом $Re \leq 0,5$ эритроциты следуют по ломаной траектории и вращаются. Удалось проследить путь отдельных эритроцитов на протяжении $100\text{--}200$ мкм вдоль по сосуду диаметром $25\text{--}50$ мкм. Полный поворот вокруг оси эритроцит совершал за $2\text{--}10$ мс, т. е. за $15\text{--}40$ мкм пути (рис. 16.1). Чем больше диаметр сосуда, тем сложнее траектория эритроцита, однако ее отклонения от прямой уменьшаются при подходе к месту разветвления. Все это доказывает, что в реальном потоке крови существуют поперечно направленные силы, которые обуславливают хаотические отклонения эритроцитов от прямолинейной продольной траектории, как и при потоке крови по искусственным системам (раздел 9). Установление наличия таких хаотических искажений течения во всех сосудах, кроме истинных капилляров, позволяет относить режим течения в них к псевдотурбулентному.

В ряде работ в малых сосудах зарегистрированы параметры профиля скоростей эритроцитов в направлении основного течения. В мозговой оболочке мышей эритроцит, находящийся на расстоянии 3 мкм от стенки $15\text{--}35$ -микронной артериолы, движется со скоростью примерно на 30% меньшей, чем эритроцит, находящийся в 2 мкм от оси [506]. В артериолах диаметром $65\text{--}98$ мкм защечного мешка хомячка лазерно-доплеровским анемометром замерена максимальная скорость эритроцитов ($6\text{--}7 \cdot 10^{-3}$ м/с) и показано, что она превышает среднюю скорость менее чем в 2 раза. Уплотнение профиля усиливается при уменьшении диаметра сосуда [275]. Скоростная киносъемка течения крови по артериолам и венам саль-

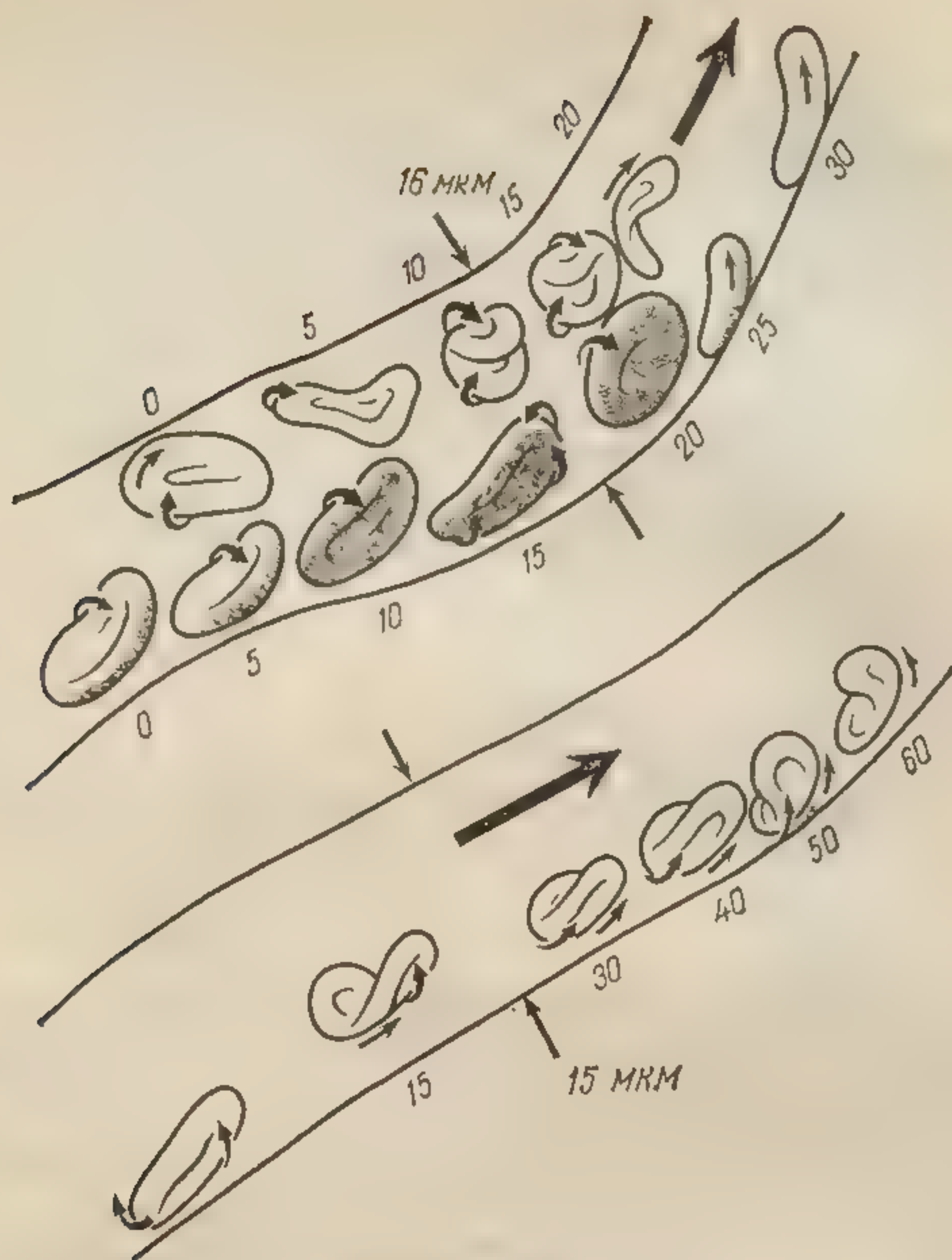


Рис. 16.1. Вращение и формоизменение эритроцитов при потоке по артериоле диаметром 15 мкм (схема микрокинограммы, 3600 кадров в 1 с, цифры — номер кадра) [180].

ника кролика выявила [514], что профили скорости согласуются с наблюдаемыми в трубках, но менее симметричны: они более плоские, чем пуазейлевские, особенно в мелких сосудах. Увеличение средней скорости течения крови по артериоле усиливало уплощение профиля [166].

В малых кровеносных сосудах периоды наличия и отсутствия кровотока чередуются, в артерио-венозных анастомозах поток осциллирует то в одном, то в другом направлении, в капиллярах и венах отмечено чередование большего или меньшего содержания эритроцитов. Эти данные, как и наличие заметных пульсовых осцилляций кровотока, следует принимать во внимание. Поэтому в малых сосудах, где число Рейнольдса и частотный параметр α в норме меньше единицы, течение следует считать квазистационарным (см. стр. 39). Как видно из табл. 15.1, к таким сосудам принадлежат многие — от малых приводящих артерий до малых вен. В этих сосудах, как и в крупных, поток пульсирующий, а его периодичность может на короткое время искажаться при включении регуляторных процессов.

Не более половины эритроцитов в малых сосудах имеют вид дискоцита [41, 189]. Через стекло, вживленное в ухо кролика или в кожный лоскут человека, зарегистрировано прохождение эритроцитов диаметром 8 мкм даже через 2-микронные кровеносные сосуды [189]. При входе в такой сосуд эритроцит удлиняется, скручивается по длинной оси и заполняет просвет капилляра (поршневой поток). Во время перехода эритроцита из венозного капилляра в венулу с быстрым течением [189] эритроцит останавливается, осциллирует, его форма несколько раз существенно меняется, пока он не включается в поток крови, текущей по более крупному сосуду. Описаны и поперечные «складывания» эритроцитов при прохождении зоны ветвлений и другие весьма своеобразные изменения их формы.

Было предпринято теоретическое исследование гидродинамических явлений в одиночных капиллярах на основе соображений, изложенных в разделе 15.2.3, а также экспериментальные исследования на крупномасштабных моделях [91, 154, 284, 302, 538].

При постановке задачи о поршневом течении эритроцит рассматривается как конструкция, обладающая свойством вязко-упругого формоизменения, выражающимся в том, что между нагрузками на конструкцию и ее деформацией имеется соотношение, аналогичное по форме реологическому соотношению (2.19). Эффективные коэффициенты упругости и вязкости эритроцита как конструкции, вообще говоря, не совпадают с соответственными реологическими коэффициентами для материала эритроцитарной мембраны (раздел 4.2) или цельной крови (раздел 6), хотя и связаны с ними.

Существенная изменчивость характеризует также концентрацию эритроцитов в отдельных малых сосудах при относительном постоянстве показателя гематокрита на входе в орган и при выходе из него. В части случаев непостоянство удается связать с вариабельностью скорости кровотока по сосуду [557]: если боковую ветвь артериального сосуда брыжейки слегка поджать микроманипулятором в точке, отстоящей от начала ветви на 50—100 мкм, то содержание эритроцитов в крови, поступающей в эту ветвь, существенно снизится (рис. 16.2; ср. эксперименты на стр. 117). Удалось достаточно точно измерить показатель гематокрита крови, текущей по малому сосуду, прибором, который регистрирует импульсы, обусловленные появлением и исчезновением эритроцитов на оптическом пути [370]. Эти измерения показали, что едва ли существует постоянная связь показателя локального гематокрита с абсолютной скоростью кровотока. В 30% капилляров показатель H был неизменным при резких искусственных понижениях кровотока, а в 70% изменялся параллельно с кровотоком. Это свидетельствует о том, что внутрикапиллярный показа-

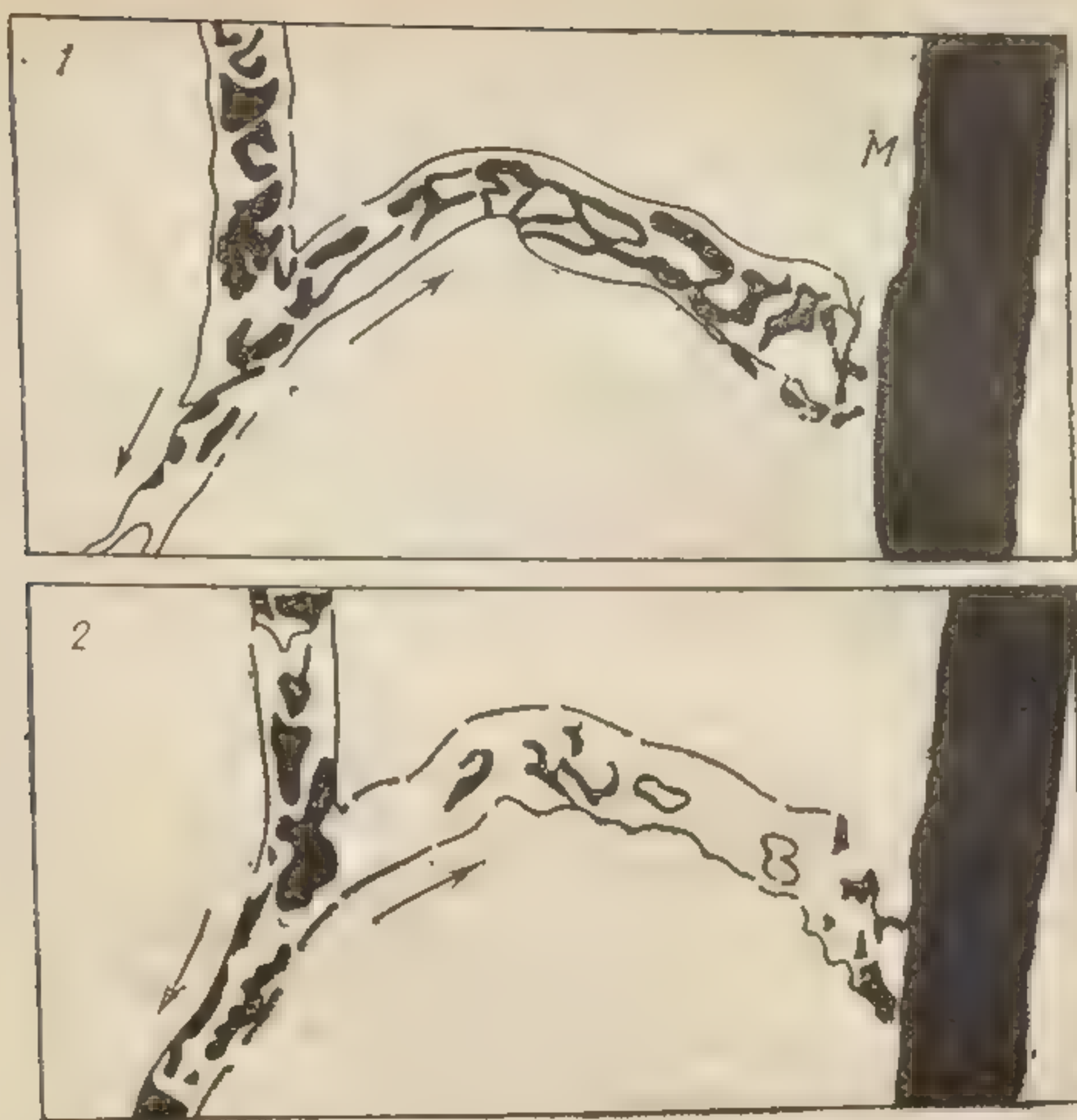


Рис. 16.2. Концентрация эритроцитов в крови, текущей по капилляру исходно (1) и при частичной окклюзии (2) при помощи микроманипулятора М (схема по [557]).

тель гематокрита управляется скорее на входе в капилляр, например, изменением просвета приводящего сосуда, чем скоростью общего кровотока [370]. В брыжейке кошки по сосуду диаметром 7 мкм при объеме эритроцита 57 мкм^3 за 1 с проходило 60 клеток, занимавших в сосуде столбик длиной 1 мм. Показатель динамического гематокрита был равным 9%, тогда как системный $H = 33\%$. В других измерениях получены величины 8 и 48% [514] (см. также [428]). В сосуде диаметром 5—15 мкм (в сальнике кролика) показатель динамического гематокрита составил 17% [514], т. е. в 3 раза меньше системного; в капиллярах скелетной мышцы $H' = 12\text{—}22\%$ [388].

На реальных сосудах также регистрируется явление, весьма напоминающее ускользание плазмы (см. стр. 117), которое проявляется в образовании «плазматических», т. е. свободных от эритроцитов, капилляров [72] и в различии показателей гематокрита $H_{\text{тк}}$, $H_{\text{ц}}$ для крови из проб ткани и из крупных сосудов. Только в печени и в легких отношение $H_{\text{тк}}/H_{\text{ц}}$ было близким к единице (0,83—1,02). В почке, кишечнике, мозге, мышце, сердце и др. величина $H_{\text{тк}}$ достигала только 0,4—0,55 величины $H_{\text{ц}}$ (см., например, [403, 406]). Еще один эффект, по-видимому, связанный с двумя предыдущими, это различие «времени пролета» эритроцитов и плазмы: у эритроцитов оно примерно на 30% меньше [309, 409, 505, 598]).

Эти три эффекта (см. раздел 9) могут быть следствиями наличия пристенного слоя и увеличения его роли в малых сосудах. Имеются материалы о существенной жесткости лейкоцитов в микроциркуляции [427, 467], предлагается даже [40] их роль в нестационарности течения по микрососудам признать ведущей.

Влияние механических свойств эритроцита на движение крови в одиночном капилляре довольно велико: кажущаяся вязкость течения в капилляре $\eta_a = \eta_0 / \Psi (R_a / R_w, \eta_0 U / ER_w)$, где R_a — равновесный радиус эритроцита (см. стр. 183) может меняться в довольно широких пределах. По оценкам, для капилляров брыжейки кролика безразмерный параметр $\eta_0 U / ER_w$ находится в пределах $0,02 \div 0,16$, а отношение радиусов эритроцита и капилляра — $0,9 \div 1,4$. В этом случае коэффициент Ψ (при $R_a / R_w \approx 1$ и $\eta_0 U / ER_w = 0,16$) равен примерно $1/2$, т. е. η_a всего в $1,5-2$ (а не в 3 и более раз, как в больших объемах крови) раза превосходит вязкость плазмы, а при $\eta_0 U / ER_w = 0,02$ (для менее податливых эритроцитов) — в $2-2,5$ раза. Увеличение равновесного радиуса эритроцита до размеров более радиуса капилляра быстро увеличивает кажущуюся вязкость и при $R_a / R_w \approx 1,36$ оказывается, что $\Psi < 5$, если $\eta_0 U / ER_w = 0,02$ (см. [91], стр. 151). Уменьшение скорости эритроцитов увеличивает кажущуюся вязкость тем резче, чем больше отношение R_a / R_w . Этот эффект, внешне сходный с повышением вязкости крови при малой скорости сдвига, имеет иную природу и связан с закономерностями течения плазмы (ньютоновской жидкости) в смазочном слое между эритроцитами и стенкой капилляра.

Различие в скорости эритроцита и плазмы зависит преимущественно от соотношения радиусов R_a / R_w и, естественно, от самой скорости эритроцитов. Эксперименты на крупномасштабной модели предсказывают, что скорость (средняя) плазмы может быть на 20% ниже скорости эритроцита. Абсолютные значения этих скоростей, при данном перепаде давления, зависят от механических свойств эритроцита. Близкие к названным теоретические соображения развиты также и для процесса прохождения отдельного лейкоцита через капилляр [568].

Оценка скорости эритроцитов в сосудах крыла летучей мыши в сопоставлении с изменением их диаметров показала [428], что по мере их ветвления скорость эритроцитов снижается почти пропорционально порядку ветвлений, а диаметр сосудов по мере генерации ветвлений вплоть до 3-го порядка снижается больше чем пропорционально снижению скорости кровотока. В результате скорость сдвига возрастает. Сходные данные получены методом «прижизненной фиксации» сосудов мозга у кроликов [73]. С увеличением числа ветвлений в артериях менее 100 мкм диаметром уменьшается суммарная пло-

щадь поперечного сечения ветвлений сравнительно с сечением материнского ствола. Это также означает, что скорость сдвига должна возрастать.

Нелинейность реологических определяющих соотношений для крови должна приводить к непропорциональным изменениям кровотока при изменении перфузионного давления. В аркадных артериях и венах, а также в малых шунтирующих сосудах может даже изменяться направление течения при изменении давления выше или ниже рассматриваемой ветви. Смена направления потока действительно иногда наблюдается под микроскопом, но неизвестно, вызвана ли она именно особыми свойствами крови. Теоретическое предсказание этого эффекта в легочном русле было основано на предположении, что кровь является кессоновской (т. е. мгновенно агрегирующей) жидкостью [160]. На самом деле изменения в агрегационном состоянии и в вязкости имеют конечное время (см. стр. 88), поэтому необходимо более точно измерять ход обращения потока, чтобы судить о правильности такого объяснения.

Проведение измерений малых перепадов давления на сосудах микроциркуляции позволило получить уникальные данные [416]. В брыжеек кошки, в сосудах диаметром $10 \div 60$ мкм при отношении $l/R_w = 40 \div 60$ при средней скорости эритроцитов $3 \cdot 10^{-4}$ м/с $\eta_a = 0,02$ Па·с, а при скорости $3 \cdot 10^{-2}$ м/с $\eta_a = 0,0015$ Па·с; в артериоле диаметром 20 мкм $\tau_w = 10 \div 20$ Н/м² [416].

Наличие в органах множества артериоларных (и капиллярных) стволов, питаемых от одной приводящей ветви, «параллельных», но отличающихся по углам ветвления, длине, извитости хода, выраженности гладкомышечного и нервного аппаратов и т. п., является гидравлической основой определенной независимости изменений кровотока по индивидуальному микрососуду от изменений общего органного кровотока. Даже когда орган перфузируется с постоянной объемной скоростью, то на уровне микроциркуляции одновременно регистрируются [52, 53] не только реакции индивидуальных сосудов, соответствующие характеру изменения суммарного сопротивления сосудов органа, но и противоположные пассивные следствия изменений внутрисосудистого давления. Поэтому в капиллярах вариации скорости в норме достигают 1000% [199, 369], так что кровь имеет разную агрегационную структуру и разную вязкость. При различных экспериментальных способах замедления общего органного кровотока (52, 115, 381) регулярно наблюдают отдельные сосуды, заполненные медленно движущейся гранулированной массой агрегированной крови, и сосуды с характерно бликующей, быстро текущей (едва ли агрегированной) кровью. По-видимому, эта «коллатеральная висцидация крови» (516) временно может сущест-

венно загружать некоторую часть микрососудов и приводить к неомогенности перфузии, требующей вмешательства регуляторных механизмов и опасной при патологии (см. раздел 20.1).

16.2. Органный кровоток

16.2.1. «Кризис» вискозиметрии

В физиологии кровообращения давно применяются методы перфузии сосудов кровью или кровезамещающим раствором. Результаты измерений прироста расхода Q и перепада давления $p_a - p_v$, используют для расчета изменения периферического сопротивления ΔR . Эта величина трактуется как обусловленная исключительно изменением радиуса эффективного сосуда R_w . Принимается, что ни вязкость крови, ни длина эффективного сосуда, который как бы подменяет всю реальную систему кровеносных сосудов органа, не изменяются в ходе физиологических реакций [43]. Когда установили существенную неньютоновость крови, возникло сомнение в правильности выводов из опытов с перфузией органов при обработке результатов моделью, пренебрегающей изменениями вязкости крови. Поэтому были предприняты эксперименты с кровью в «биологическом вискозиметре», т. е. реальном сосудистом русле голени кошки [258]. Гладкие мышцы сосудистой стенки были парализованы введением сосудорасширяющего препарата. Перфузию вели на крови или на растворе Тироде с декстраном (ньютоновская жидкость). Регистрация отношений расхода Q_k/Q_t при одном и том же перепаде перфузионного давления $p_a - p_v$ давала возможность вычислить кажущуюся вязкость крови относительно раствора сравнения, абсолютная вязкость которого $0,0029 \text{ Па} \cdot \text{с}$. Кривые $(p_a - p_v) = f(Q)$ оказались вогнутыми от оси Q , что свидетельствовало о пассивной растяжимости русла, но поскольку каждая пара (для крови и для раствора сравнения) величин измерялась при одном и том же $(p_a + p_v)/2$, это не должно было влиять на относительную вязкость.

При высоком кровотоке кажущаяся вязкость крови в этих сосудах оказалась меньше (около $0,0023 \text{ Па} \cdot \text{с}$), чем вязкость раствора сравнения, и меньше, чем вязкость той же крови, измеренная при скорости сдвига $\dot{\gamma} = 230 \text{ с}^{-1}$ в вискозиметре «конус-плоскость» ($0,0049 \text{ Па} \cdot \text{с}$). При низком кровотоке минимальный расход составлял около 3 мл в мин на 100 г массы мышцы при разности давлений 1,33 кПа, а вязкость крови не более чем вдвое превышала вязкость при высоком кровотоке. Был сделан вывод [258] о сомнительной применимости данных, полученных вне организма, в ротационных и капиллярных вискозиметрах, к крови, текущей по реальному руслу.

Из графика, приведенного в работе [258] (рис. 2), следует, что минимальная величина надежно регистрируемого расхода едва ли могла быть менее $1 \cdot 10^{-8}$ м³/с. Известно также, что диаметр подколенной артерии голени даже у крупных кошек не превышает 2 мм. Все это означает, что в этой приводящей артерии величина $\dot{\gamma}_w$ при минимальном расходе не могла быть меньше 13 с^{-1} . В мелких артериях и в артериолах скорости сдвига у стенки еще более возрастают (см. стр. 175), поэтому в главном диапазоне неьютоновости крови фактические измерения на «биологическом вискозиметре» в действительности вообще не проводились. Таким образом, основной факт, наблюдающийся в данных опытах, состоит в том, что в диапа-

зоне изменений $\dot{\gamma} = 20 \div 200 \text{ с}^{-1}$ кажущаяся вязкость крови, измеренная в системе сосудов голени, возросла в 2 раза. Это наблюдение, следовательно, вполне соответствует измерениям на ротационных вискозиметрах, а не свидетельствует о «кризисе» вискозиметрии крови с помощью искусственных систем, как заявили авторы работы [258].

Вместе с тем, не подтвердилось и опасение в необходимости существенного пересмотра результатов перфузионных экспериментов. Это следует из того, что когда сохраняется нормальное кровоснабжение, обработочная модель с сосредоточенными параметрами (модель одного гипотетического сосуда постоянной длины) едва ли может выявить столь низкие эффективные скорости сдвига, чтобы кажущаяся вязкость при их изменениях возросла больше чем вдвое. Поэтому роль изменений вязкости в изменении сопротивления невелика. Строение реального сосудистого русла и происходящие в нем явления типа феномена Фареуса-Линдквиста, смена псевдотурбулентного режима течения на поршневой при переходе крови в истинные капилляры, деформации эритроцитов на входе в сосуд и в его просвете, явления агрегации, как и многое другое, не учитывается при анализе измеренного органического сопротивления с использованием формулы Пуазейля, которая в этом случае весьма слабо связана с реальными условиями кровотока.

В работе [258] и в дальнейших публикациях той же группы авторов [153, 462] низкая кажущаяся вязкость крови при течении по органам трактуется как обусловленная эффектом Фареуса-Линдквиста и (или) эффектом поршневого течения в мельчайших сосудах. При таком толковании эффективный сосуд произвольно наделяется радиусом реальных мельчайших капилляров. Это развивается дальше: тот же эффективный сосуд разбивается на резистивную, капиллярную и емкостную части [462] и для каждой выясняются изменения кажущейся вязкости крови (причем оказывается, что они весьма существенны), определяются изменения количества

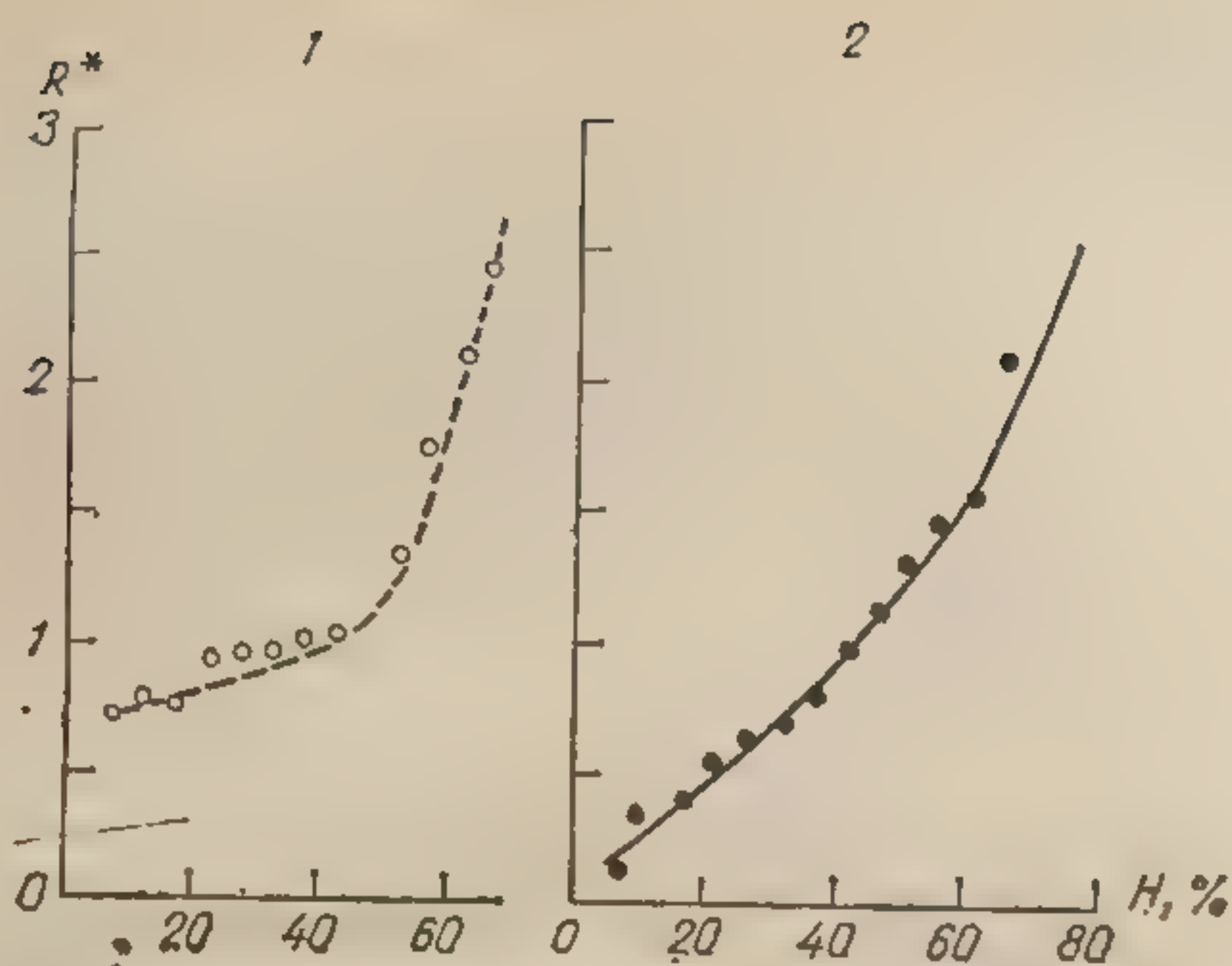


Рис. 16.3. Зависимость индекса гидравлического сопротивления сосудистого русла $R^* = R(H)/R(H=45\%)$ легких (1) и миокарда (2) собаки от показателя гематокрита H [358].

плазмы и эритроцитов в органе при действии вазоактивных веществ и на этом основании предлагается «реологическое» уравнение для расчета радиуса эффективного малого сосуда [209].

При использовании метода перфузии органов получены подтверждения выявленной в модельных экспериментах зависимости кажущейся вязкости от показателя гематокрита и выявлены некоторые механизмы, обуславливающие отклонения от этой зависимости. На изолированной задней конечности собаки при выключенной активности сосудистых мышц кровотока варьирует обратно пропорционально задаваемым в диапазоне $20 < H < 50\%$ изменениям показателя гематокрита [161]. На изолированной доле легкого собаки зарегистрирована [162] такая же зависимость сопротивления от скорости кровотока, как в капиллярном вискозиметре, и одинаковое влияние повышения H в диапазоне от 30 до 60% (рис. 16.3). Пропускание декстрана по тем же сосудам дает линейную связь $p_a - p_v$ и Q .

На сосудистом русле почки давно зарегистрированы своеобразные расходные кривые, свидетельствующие о так называемой ауторегуляции кровотока [43], предлагался и «реологический» вариант объяснения этого явления, в дальнейшем не подтвердившийся. Сейчас известно, что реакция ауторегуляции кровотока (повышение сократительной активности гладкомышечных клеток стенки сосудов в ответ на повышение артериального давления) изменяет вид кривых $p_a - p_v = f(Q)$, характерный для «пассивных» препаратов, и приводит к перераспределению эритроцитов и плазмы в различных ветвях микроциркуляторного русла (например, в почке [420]).

Показано, что скорость кровотока по сосудам головного мозга не зависит от изменений показателя гематокрита в диапазоне $30 < H < 70\%$ из-за «компенсаторных» активных изменений сосудистого просвета. Однако, если исходный тонус сосудов исключен, зависимость кровотока от показателя гематокрита оказывается вполне четкой [460]. Сходные результаты получены на сосудах изолированного глазного яблока кролика [542].

Для начала потока при перфузии ряда органов необходимо преодолеть некоторое критическое давление, однако едва ли оно отражает предельное напряжение сдвига крови, поскольку при перфузии сосудов глаза солевым раствором требовалось большее критическое давление, чем для крови. Возможно, что начальное давление просто требуется для раскрытия сомкнувшихся сосудов.

В перфузионных опытах на легких кролика [268] осмотическое сморщивание эритроцитов приводило к увеличению «пролетного» времени для эритроцитов, но не для плазмы. Это подтверждает результаты соответствующих вискозиметрических и фильтрационных экспериментов по исследованию деформируемости эритроцитов и ее влияния на вязкость.

16.2.2. Концепция модулей

Учет реологических свойств крови при исследовании органного кровотока может развиваться по мере отказа от моделирования органного русла одним цилиндрическим сосудом (см., например [37]) и разработки формализуемой концепции о повторяющихся структурно-функциональных единицах — гидродинамически «идентичных» модулях [42, 49, 134, 615]. В соответствии с особенностями тканевого устройства разных органов, микроциркуляторные модули имеют разные размеры, различные наборы звеньев микроциркуляции, по-разному подключены к магистральным сосудам.

Известны трехмерные модули, соответствующие в почке нефронам, в печени или легком — соответствующие долькам этих органов, в скелетных мышцах — пучкам их волокон. В плоских же структурах (брыжейка, плевра, капсулы органов) модули двухмерны. В брыжейке они имеют форму неправильных полигонов, по периметру которых расположены артериолы и вены приводящего типа, а в центре — сеть параллельно и последовательно включенных артериол, капилляров и венул. В сальнике модуль имеет форму луковичи из капилляров, в воротах которой расположены артериолы и вены. В скелетной мышце модуль включает примерно 1500 капилляров, идущих вдоль мышечных волокон, к ним поперечно и косо подходят терминальные артериолы и вены, отходящие, в свою очередь, от продольных центральных артериол и венул.

Детальная морфометрия микрососудов, проведенная уже для некоторых модулей с применением различных (в том числе стереологических [515]) методов [42, 49] выявляет, во-пер-

вых, среднее для модулей количество артериол, капилляров и венул разных категорий, их диаметр, длину, углы ветвлений и т. п., а, во-вторых — новые параметры структуры. Например, органную специфичность модулей удалось характеризовать отношением площади микрососудов транскапиллярного обмена к характерному размеру модуля [416]; удалось выявить и закономерную связь размера модуля с кровотоком [416]. Показано постоянство величины прекапиллярного давления в разных модулях независимо от различий артериолярной части [458]. При модульном подходе получены детальные, но вполне обозримые характеристики ветвлений в каждой из генераций сосудов [49, 296]. Кстати, в системе артерии скелетной мышцы число ветвей, их длина и диаметр подчиняются принципу минимума сопротивления при постоянстве сосудистого объема [68].

16.2.3. О некоторых косвенных методах исследования

Электроплетизмография. Этот метод основан на том, что при наложении электродов на участок тела, например, на конечность, измеряемый электрический импеданс имеет пульсирующий характер, причем его колебания происходят одновременно с пульсациями, регистрируемыми механическим плетизмографом [102]. Ткани и кровь несжимаемы, поэтому рост электропроводности какого-либо органа целиком связывают с увеличением суммарного сечения сосудов, в результате чего между электродами увеличивается количество крови, являющейся хорошим проводником по сравнению с другими тканями, обладающими более высоким сопротивлением. Для подтверждения этой точки зрения кровь пропускали [461] через вырезанный сегмент аорты крысы, на стенках которого у концов его закреплялись электроды. Получена линейная зависимость между электропроводностью сегмента и его объемом, регистрировавшимся с помощью калиброванной бюретки, подсоединенной к одному из концов сегмента. Аналогичные эксперименты с сегментом артерии собаки [604] подтвердили полученную зависимость.

Для вычисления изменений ΔV или кровенаполнения в сегменте обычно используют либо формулу:

$$\Delta Z/Z = \Delta V/V, \quad (16.1)$$

либо соотношения:

$$V_b = r_b l^2 / Z_b, \quad Z_b = Z_0 Z_N / \Delta Z. \quad (16.2)$$

Здесь $\Delta Z = Z_N - Z_0$; Z_b , Z_N , Z_0 — соответственно сопротивления крови, переместившейся из органа, новое и стационарное сопротивление участка тела; V_b — объем переместившейся крови, l — длина исследуемого сегмента, V — его объем, r_b — удельное сопротивление крови.

Первая формула выведена для объекта цилиндрической формы при $\Delta V \ll V$. При выводе второй формулы (16.2) предполагалось, что циклические изменения объема крови действуют как переменный параллельный шунт для цепи стационарного импеданса исследуемого сегмента. Обе формулы (16.2) эквивалентны, если r_b совпадает с удельным сопротивлением ткани, исследуемые объекты имеют цилиндрическую форму и $\Delta Z \ll Z_0$. Последнее предположение оправдано экспериментальными результатами: по данным измерений [62, 46] Z_N отличается от Z_0 не более чем на несколько процентов. Несмотря на спорность сделанных допущений, эти соотношения положены в основу метода электроплетизмографии и широко используются. Предлагается [604, 605] в правую часть соотношения (16.2) вводить допол-

нительный множитель, зависящий от проводимости крови и межсосудистых тканей.

Однако, как свидетельствуют модельные опыты (раздел 11), скоростные эффекты, не нашедшие своего отражения в этих формулах, также влияют на сопротивление крови, входящей в состав органа, а следовательно, влияют и на результаты электроплетизмографических исследований. В «чистом» виде это влияние демонстрируется в жестких тканях. Так, в зубной пульпе и нижней челюсти собаки и кошки импеданс имеет пульсирующий характер [411, 412], хотя мягкие ткани этих органов заключены в костную оболочку и, следовательно, их объем едва ли меняется. Описан опыт [461] по измерению импеданса ячейки, заполненной несжимаемой жидкостью, в которую опущен палец. Высота пульсации импеданса закрытой ячейки, т. е. при фиксированном объеме системы, составляла 80% значений, полученных в открытой ячейке, когда объем системы мог меняться. По другим данным [411] различие между значениями импеданса было несколько больше (50%). Проводили также измерения импеданса в свободном сегменте артерии и в сегменте, заключенном в твердую оболочку [343]. В первом случае менялся объем сосуда и скорость кровотока, а во втором — только скорость. Было обнаружено, что на скоростную составляющую пульсации импеданса приходится около 20% общей амплитуды. Скоростная составляющая возрастала при увеличении объема сосуда (внутривенное введение сосудорасширяющих веществ), сердечного выброса и периферического сопротивления. В электроплетизмографических исследованиях на органах влиянием скорости [62] обычно пренебрегают, что едва ли правильно. Естественнее считать, что природа зависимости электроплетизмографических показателей от скорости кровотока и электрического эффекта, обсуждавшегося в разделе 11, частично одна и та же.

Фотоплетизмография. Изменения поглощения света, проходящего через ткань при каждом пульсовом цикле или в ходе сосудистой реакции, зависят от изменений количества дыхательного пигмента крови на ее оптическом пути, то есть от изменений кровенаполнения. Чтобы степень оксигенации гемоглобина не влияла на показания, фотометрический сигнал измеряется в зоне спектра, изобестической для гемоглобина и оксигемоглобина (например, в ближней инфракрасной зоне: 780—830 мкм). Описание конструкций приборов, работающих в отраженном свете (чаще от кожи лба) или в проходящем (чаще на мочке уха и ногтевой фаланге пальца) и литература по этому методу приведены в книге [71].

Обработка кривых ведется, аналогично электроплетизмографическим, в основном, по амплитуде и форме прироста пульсовой составляющей сигнала. Поскольку (раздел 10) в модельных условиях фотометрический сигнал зависит от скорости кровотока (от агрегации и ориентации эритроцитов), то есть основания полагать, что данный метод регистрирует не только кровенаполнение. Действительно, имеются существенные отличия кривых, регистрируемых фотоплетизмографом, от кривых, полученных механическим регистратором объема ткани [562], однако экспериментальное выяснение причины этих различий, а также достаточно подробный анализ природы фотоплетизмографического сигнала пока не проведены [552].

16.2.4. О математическом моделировании органного кровотока

Моделирование физиологических процессов часто основано на компартментальном подходе, т. е. на представлении органа или его части в виде совокупности компартментов, иначе говоря, объемов, занятых отдельными структурами. Каждый компартмент характеризуется подходящим набором параметров, а изменения во времени и взаимодействие компартментов выражаются некоторыми уравнениями. Компартментальное рассмотрение можно применить и к малому, мысленно выделенному объему ткани, учитывая его взаимодействие с соседними объемами. С точки зрения механики сплошной среды это будет означать, что введена многофазная модель: каждой компартмент образует фазу. В частности, сеть микрососудов вместе с движущейся по ним кровью может быть рассмотрена как сплошная среда, наделенная специальными реологическими свойствами [98]. В каждой точке такой среды, т. е. в объеме, малом по сравнению с объемом органа, но содержащем достаточно много микрососудов различных типов, происходят перемещение крови из сосудов одной генерации в сосуды следующей генерации и — различные процессы взаимодействия крови, сосудистых стенок и окружающих тканей.

Определяющие соотношения для такой среды выражают интенсивность происходящих процессов. В частности, если p_{n-1} и p_n — усредненные давления в сосудах $(n-1)$ -й и n -й генерации, то соотношение $Q_n = f(p_{n-1} - p_n)$ связывает разность давлений с расходом крови, поступающим в сосуды n -й генерации, заключенные в единице объема ткани. Соотношение $Q_{fn} = f(p_n, p_t, \Pi_n, \Pi_t)$ выражает суммарный отток жидкости из сосудов n -й генерации в ткань, как функцию давлений в сосудах p_n и в тканевой жидкости p_t , а также осмотических давлений Π_n, Π_t . Соотношение $\dot{R}_{wn} = f(p_n, p_t, R_{wn})$ выражает закон изменения среднего радиуса сосудов n -й генерации, возможно, с учетом активности гладкой мускулатуры.

Названные соотношения являются определяющими для рассматриваемой многофазной сплошной среды. Следовательно, сведения о поведении плазмы и форменных элементов в отдельных микрососудах, как и морфологические данные о них, не имеющие, вообще говоря, отношения к реологии крови как жидкости в больших объемах, составляют важную часть реологического описания крови как подвижной фазы, входящей в состав ткани, т. е. сложно организованной сплошной среды. Использование математического моделирования ткани как многофазной сплошной среды при обработке экспериментальных данных по органному кровотоку должно дать значительно более содержательные по физическому и физиологиче-

скому смыс-
ним гипотет

Предска-
ное наблюд-
ний реологи-
нения, част-
ет лишь ит-
конкурирую-
суммирован-
реологическ-
измерениям
морфология
Это расхож-
логических
существенн-
движении
что в опыта-
ства крови
ства ее как

Дополни-
явлениях р-
ках сосудов
302, 318, 49
статьи [176]

скому смыслу результаты, нежели представление органа одним гипотетическим эквивалентным сосудом.

* * *

Предсказанное опытами *in vitro* и частично подтвержденное наблюдениями *in vivo* многообразие возможных проявлений реологических свойств крови, как и последствий их изменения, часто создает ситуации, когда исследователь наблюдает лишь итог различных по интенсивности и направленности, конкурирующих процессов, для которых неизвестно «правило суммирования». Неудивительно поэтому расхождения между реологическими экспериментами *in vitro* (согласующимися с измерениями на одиночных сосудах) и *in vivo* — на русле, морфология которого иногда известна лишь в общих чертах. Это расхождение не отражает органной специфичности реологических свойств крови, которая на самом деле мало существенна (она связана с изменением состава крови при движении по руслу; см., например, [76]), а обусловлено тем, что в опытах *in vitro* и на одиночных сосудах изучаются свойства крови как таковой, а в органных экспериментах — свойства ее как части сложно организованной ткани.

Дополнительные сведения о гидродинамике крови и о проявлениях реологических ее особенностей в различных участках сосудистого русла можно получить из работ [91, 124, 154, 302, 318, 499, 615], а также — в сборниках, где опубликованы статьи [176, 284].

Глава VI

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

В процессе свертывания крови участвует более трех десятков различных химических факторов, подробно описанных в руководствах по гематологии. Многочисленные эксперименты, начало которым было положено в 30-е годы XX в. показали, что количественное исследование реологических свойств сгустка дает о кинетике свертывания важные сведения, хорошо согласующиеся с биохимическими данными. В этой главе будут рассмотрены механические явления в крови, сопровождающие свертывание, а также приведены соображения о некоторых реологических аспектах тромбообразования и повреждения сосудистой стенки. В заключительной части кратко обсуждается проблема тромбообразования в искусственных системах.

17. СВОЙСТВА КРОВИ ПРИ СВЕРТЫВАНИИ

В нормальной крови, находящейся в сосудах, не происходит свертывания, по-видимому, благодаря существованию равновесия между механизмами активации химических факторов свертывания и химических факторов антисвертывания [47, 48]. О том, что скрытое свертывание тромбиновым механизмом идет в организме всегда, косвенно свидетельствуют данные о постоянном наличии в крови криофибриногена-профибрина. Вместе с тем, не удалось подтвердить [49, 230] постулированное постоянное существование пленки фибрина на эндотелии и на базальной мембране сосудов. Поэтому не исключено, что нормальное поддержание некоторой активности факторов антисвертывания отражает уровень разрушения фибриноген-фибриновых депозитов вне кровеносных сосудов (см., например, [403]) и не через фибринолитический механизм, активируемый запуском тромбинового механизма свертывания крови [440].

Химическое воздействие или контакт крови с чужеродной поверхностью, запускает сложную цепь биохимических реакций. На первых двух фазах свертывания кровь еще остается жидкостью, но состав ее заметно меняется, в частности, резко повышается концентрация тромбина [33, 78]. Во время третьей фазы свертывания происходят превращение фибриногена в фибрин-мономер, затем — полимеризация его и образование

Рис. 17.1. Тромбоэластичность

сгустка: сменны... ра XIII) механиче... которых... ное коли... тем отде... сжатия ф... цитов [33]

В экс... крови и... или про... ляет инф... вой сети... ных эле... мируемо... 507].

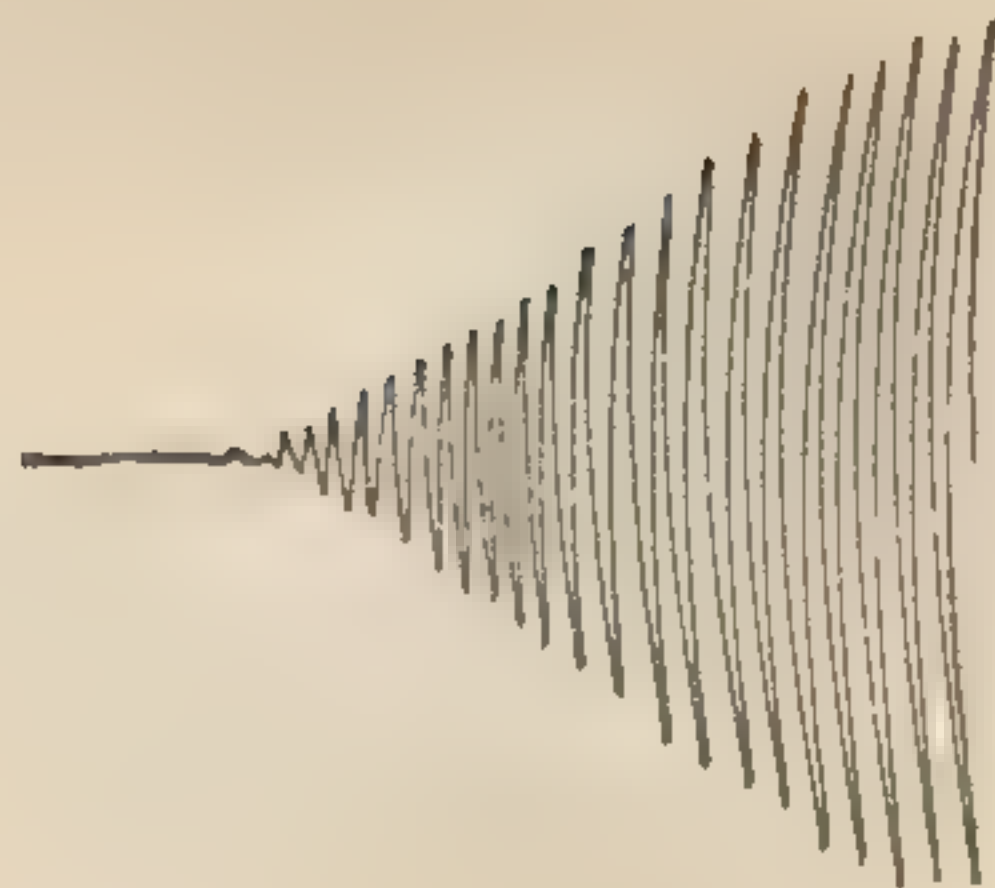
17.1. Тромбоэластичность

17.1.1. Тромбоэластичность

Наиболее... логическ... эластогр... ротацио... линдр... заданно... дике [78]

го повор... течение... Внутрен... угол α... покоя н

Рис. 17.1. Типичная запись показаний тромбоэластографа.



сгустка: сети фибриновых нитей, в которой захвачены форменные элементы и сыворотка. Участие фибриназы (фактора XIII) плазмы в свертывании обеспечивает увеличенную механическую прочность сгустка и нерастворимость его в некоторых растворителях. Сгусток содержит вначале значительное количество сыворотки (40—90% по объему), которая затем отделяется во время медленной ретракции — спонтанного сжатия фибриновой сети под влиянием активатора из тромбоцитов [335].

В экспериментах *in vitro* изучают свертывание как цельной крови и суспензий эритроцитов, так и плазмы с тромбоцитами или просто плазмы. В последнем случае эксперимент доставляет информацию о ходе образования и свойствах фибриновой сети, структура которой не осложнена наличием форменных элементов. Такая сеть представляет собой легкодеформируемое вязко-упругое тело с высокой пористостью [457, 507].

17.1. Тромбоэластография

17.1.1. Тромбоэластограф

Наиболее распространенным [380] прибором для изучения реологических свойств свертывающейся крови является тромбоэластограф [337]. Он представляет собой модифицированный эластограф с зазором в 1 мм. Наружный цитротационный вискозиметр с совершает крутильные колебания с цилиндр (кювета, чашка) совершает крутильные колебания с заданной частотой и амплитудой. По рекомендованной методике [78, 337] каждый цикл колебаний состоит из равномерно го поворота на малый угол $\alpha \approx \frac{1}{12}$ рад в течение 3,5 с, покоя в течение 1 с и равномерного обратного поворота в течение 3,5 с. Внутренний цилиндр (поршень) помещен на упругом подвесе, угол α_1 закрутки которого регистрируется, в частности, в фазе покоя наружного цилиндра (см. также [6]).

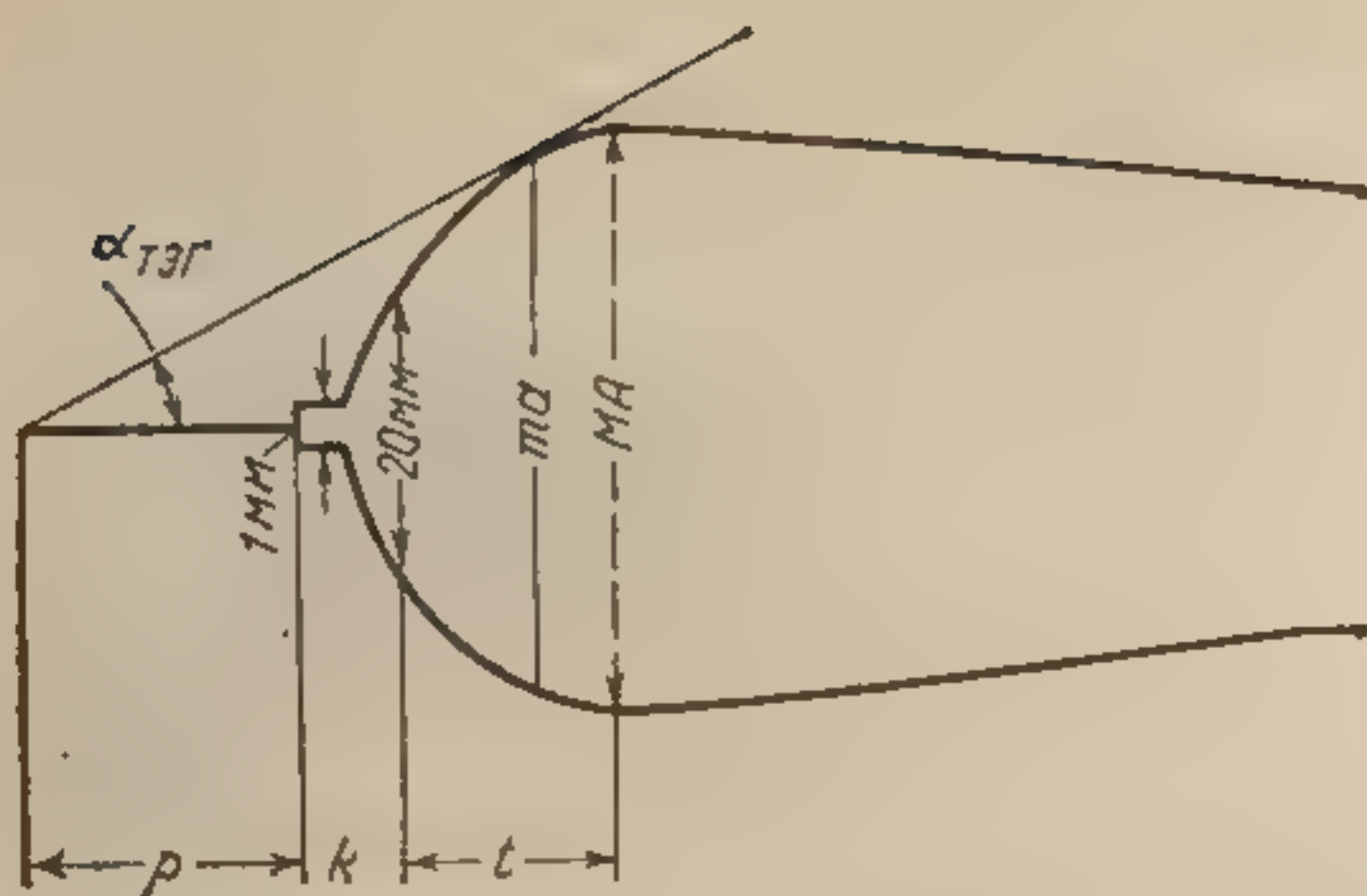


Рис. 17.2. Тромбоэластограмма (ТЭГ) и ее параметры.

Характеристики подвеса выбраны так, чтобы при помещении в зазор нормальной несвернувшейся крови амплитуда колебаний поршня α_1 была во много раз меньше, чем α . Разность $\alpha - \alpha_1$ характеризует податливость сгустка; $\alpha_1 = \alpha$, если зазор заполнен прилипшим к стенкам недеформируемым твердым телом. Тромбоэластограмма (ТЭГ) — запись колебаний внутреннего цилиндра — имеет вид, показанный на рис. 17.1.

17.1.2. Интерпретация тромбоэластограммы

Существуют две возможности интерпретации показаний тромбоэластографа: оперирование с условными показателями, снимаемыми с ТЭГ, и восстановление реологических параметров материала сгустка, входящих в определяющее уравнение. Показатели, снимаемые с огибающей ТЭГ, обозначены на рис. 17.2 [78], где p — время начала реакции, т. е. от заполнения кюветы до обнаруживаемого минимального расширения ТЭГ (максимально полный размах ТЭГ при $\alpha_1 = \alpha - 100$ мм, толщина линии записи 0,3 мм, минимальное различимое расширение 1 мм). Считается, что за время p в крови происходят химические изменения и начинается образование фибрина-мономера и промежуточных продуктов его полимеризации, однако кровь еще остается жидкостью, хотя вязкость ее, возможно, как и упругие свойства, повышаются (с. 206). k — время свертывания (т. е. время расширения ТЭГ от 1 мм до 20 мм). Считается, что за это время происходит, в основном, превращение фибриногена в фибрин и образование нитей, но процесс полимеризации не заканчивается. Время t расширения ТЭГ от 20 мм до максимальной ширины соответствует окончанию образования сгустка и началу ретракции. $MA = t a_{\max}$ — максимальная ширина ТЭГ в мм, принимаемая за показатель упругости; используют также параметр $100 t a / (100 - t a)$ — условную упругость, равную нулю для жидкости ($t a = 0$) и бесконечно большую для идеально-жесткого тела ($t a = 100$). Считается, что $\alpha_{\text{ТЭГ}}$ — угол наклона ка-

Рис. 17.3. К нормально

сательно зования

Помни ваются

и т. п.), парамет

многих предполо

раметров скорости

характер

Прос

ся из сл

ка по а

женное

реакции

щийся м

жения и

ных едн

где G .

Величи
· 10³ Н/
(~ 10⁶
во врем

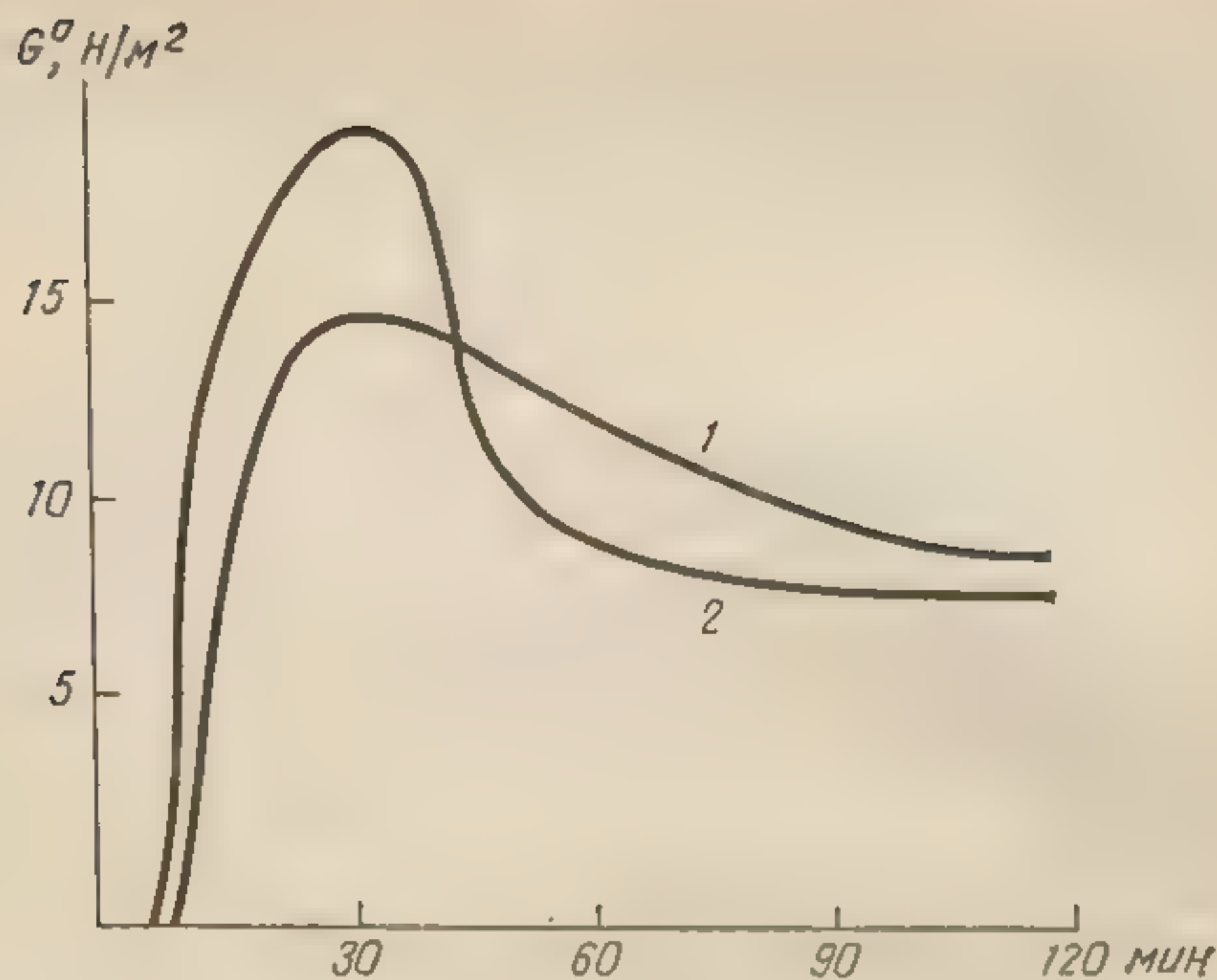


Рис. 17.3. Изменение во времени модуля сдвига G° свертывающейся плазмы: нормальной (1) и обогащенной тромбоцитами (2) по [404].

сательной к огибающей ТЭГ — характеризует скорость образования фибрина.

Помимо названных показателей, используются и испытываются многочисленные их комбинации ($p+k$, p/k , $p+k+t$ и т. п.), время расширения ТЭГ на 30, 40, ... мм, характерные параметры производной ТЭГ, т. е. кривой $da_1/dt=f(t)$. Для многих показателей существует достоверная (или, чаще, предположительная) трактовка на языке биохимических параметров. Например, p рассматривают как характеристику скорости развития тромбопластиновой активности, k — как характеристику скорости образования тромбина и т. п. [371].

Простая физическая трактовка параметров ТЭГ получается из следующих соображений. Сдвиговая деформация сгустка по амплитуде пропорциональна разности $\alpha-\alpha_1$, а приложенное сдвиговое напряжение, уравновешиваемое упругой реакцией подвеса, пропорционально α_1 . Следовательно, кажущийся модуль упругости сдвига G , равный отношению напряжения к деформации, пропорционален $\alpha_1/(\alpha-\alpha_1)$. В абсолютных единицах:

$$G = G_* \frac{\alpha_1}{\alpha - \alpha_1}, \quad (17.1)$$

где G_* — постоянная прибора (H/m^2). В условных единицах:

$$G^\circ = \frac{100ma}{100 - ma} \quad (17.2)$$

Величина G для нормальной крови составляет около $0,5 \cdot 10^3 \text{ H/m}^2$, т. е. намного меньше, чем, например, для резины ($\sim 10^6 \text{ H/m}^2$). На рис. 17.3 приведены кривые изменения G° во время свертывания плазмы [404].

Согласно существующим представлениям, сгусток представляет собой вязко-упругое тело (см. раздел 2.2), для которого в простейшем случае [529] при однородном сдвиге:

$$\tau = G(\gamma + \lambda \dot{\gamma}) \quad (17.3)$$

При этом коэффициент релаксации деформаций λ и модуль упругости сдвига G — суть функции времени. Скорость изменения λ , G невелика, так что их изменениями за один цикл работы тромбоэластографа можно пренебречь и обрабатывать результаты измерений как бы при постоянных λ , G .

Соотношение (17.3) относится только к твердым телам: при $\tau = \text{const}$ деформация стремится к постоянной, скорость деформации — к нулю, т. е. течения нет. Поэтому этим соотношением нельзя пользоваться для описания начальной стадии свертывания, когда еще сохраняются жидкие свойства крови. Кроме того, (17.3) не отражает известного из опытов эффекта релаксации напряжений в сгустке при постоянной деформации [500]. Более общая модель выражается — для сдвиговой деформации — соотношением

$$\Lambda_2 \ddot{\tau} + \Lambda_1 \dot{\tau} + \tau = G(\gamma + \lambda_1 \dot{\gamma} + \lambda_2 \ddot{\gamma}) \quad (17.4)$$

Здесь Λ_1 , Λ_2 , λ_1 , λ_2 , G — реологические коэффициенты, зависящие от структуры материала в данный момент, т. е. в конечном счете, от времени. Соотношение (17.4) описывает в начале процесса вязкую и затем — вязко-упругую жидкость, а в конце — вязко-упругое твердое тело.

Коэффициенты Λ_1 , Λ_2 , λ_1 , λ_2 , G можно, в принципе, определить для данного момента путем сравнения с опытными данными в виде $\tau(t)$, $\gamma(t)$, однако этот путь весьма трудоемок. Принципиальная сложность, которую при этом нужно преодолеть, состоит в том, что кинетика свертывания зависит от условий течения в зазоре прибора. Изменение амплитуды, частоты или формы кривой $\alpha(t)$ сказывается на свойствах сгустка и в данный момент, и в последующем [251]. Поэтому приходится говорить о свойствах не вообще сгустка, а сгустка образующегося в определенных условиях.

Обычно эксперименты на тромбоэластографе проводят в стандартном режиме колебаний кюветы. Наложение процессу движущегося движения на регулярные колебания кюветы приводит к скачкообразному изменению свойств сгустка [336], но лишь при наличии фактора XIII, стабилизирующего фибрин.

Сформированный сгусток обладает упругостью вплоть до нарушения его внутренней структуры; при больших нагрузках начинается пластическое течение: предел упругости порядка $3 \cdot 10^3 \text{ Н/м}^2$ [211].

Рис. 17.4
($f = 10 \text{ Гц}$)
1 — плазма

17.2. Др
свойств

Тромбоз
для пра
дования
модуля
других

На с
дольны
линдра
измере
В качес
нения
10 Гц,
том ам
сдвига
гичные
крови
дельны
реляци
[355], д
Мо
и целн
фибри

* Е
амплит

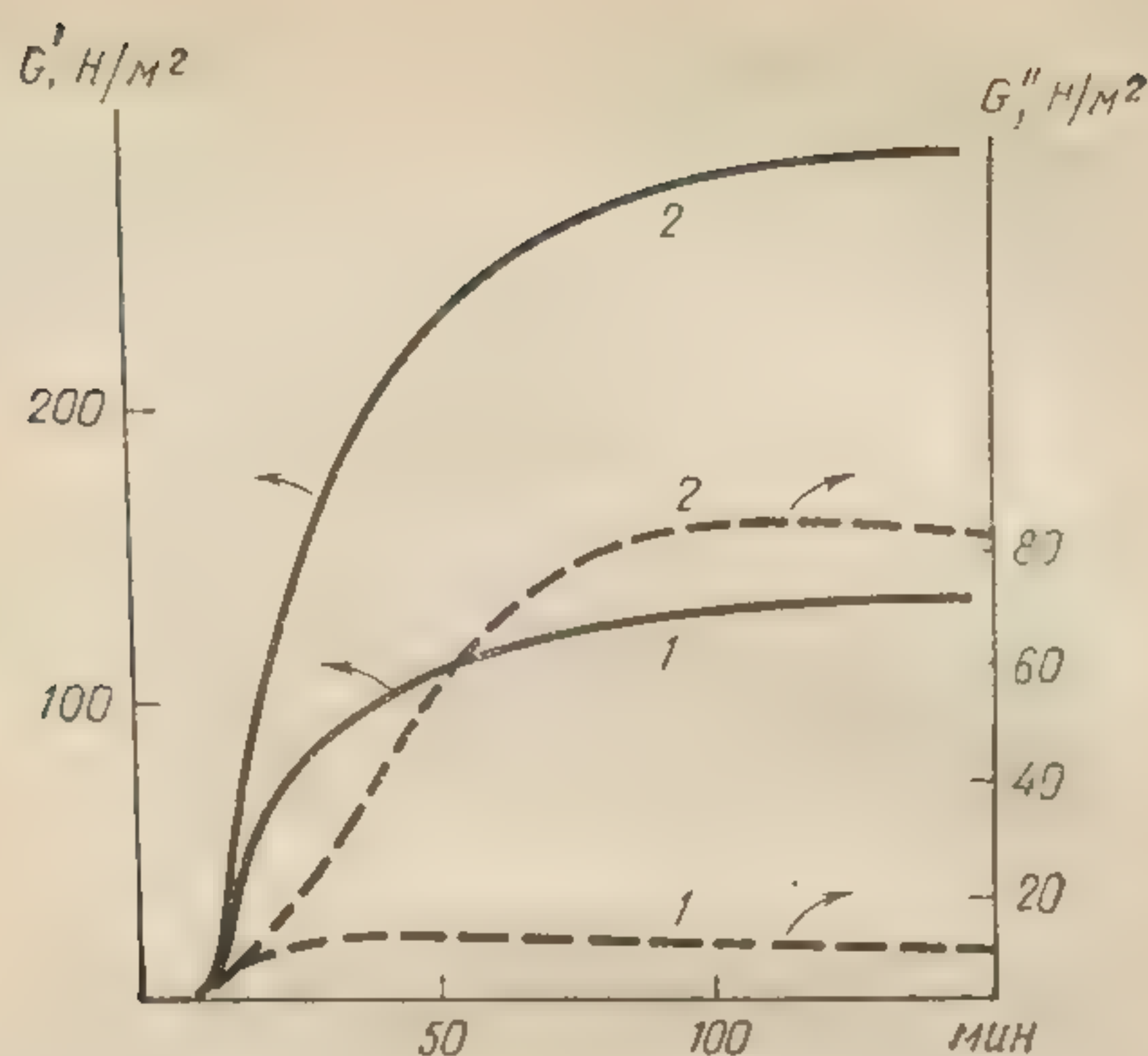


Рис. 17.4. Упругий модуль G' и модуль потерь G'' при свертывании ($f=10$ Гц) как функция времени [372];
1 — плазма; 2 — кровь.

17.2. Другие методы исследований реологических свойств сгустка

Тромбоэластограф обычно используют в сочетании с удобным для практических целей прямым методом оценки ТЭГ; исследования кажущихся модулей сдвига: упругого модуля G' и модуля потерь G'' (см. раздел 3.2) проводили на приборах других типов.

На свертывающуюся кровь накладывались, например, продольные сдвиговые колебания в зазоре между соосными цилиндрами. На таком приборе были проведены сравнительные измерения свойств крови и плазмы во время свертывания. В качестве иллюстрации на рис. 17.4 приведены кривые изменения модулей G' и G'' во времени для испытаний на частоте 10 Гц, т. е. намного большей, чем в тромбоэластографе. С ростом амплитуды и частоты, т. е. при увеличении скоростей сдвига, значения модулей G' и G'' сильно снижаются. Аналогичные приборы использовались для изучения свойств жидкой крови в начале свертывания [299] и фибриновых сетей в модельных системах фибриноген-тромбин [371], для оценки корреляции выраженности патологического состояния * с G' и G'' [355], для выяснения температурных влияний [373].

Модули G' , G'' для плазмы, обогащенной тромбоцитами, и цельной крови сильно зависят от исходной концентрации фибриногена C_{f0} и от условий сдвига во время образования

* В норме $G' \approx 340$ Н/м², $G'' \approx 25$ Н/м² при $T=25^\circ\text{C}$, частоте $f=3$ Гц и амплитуде колебаний 60 мкм.

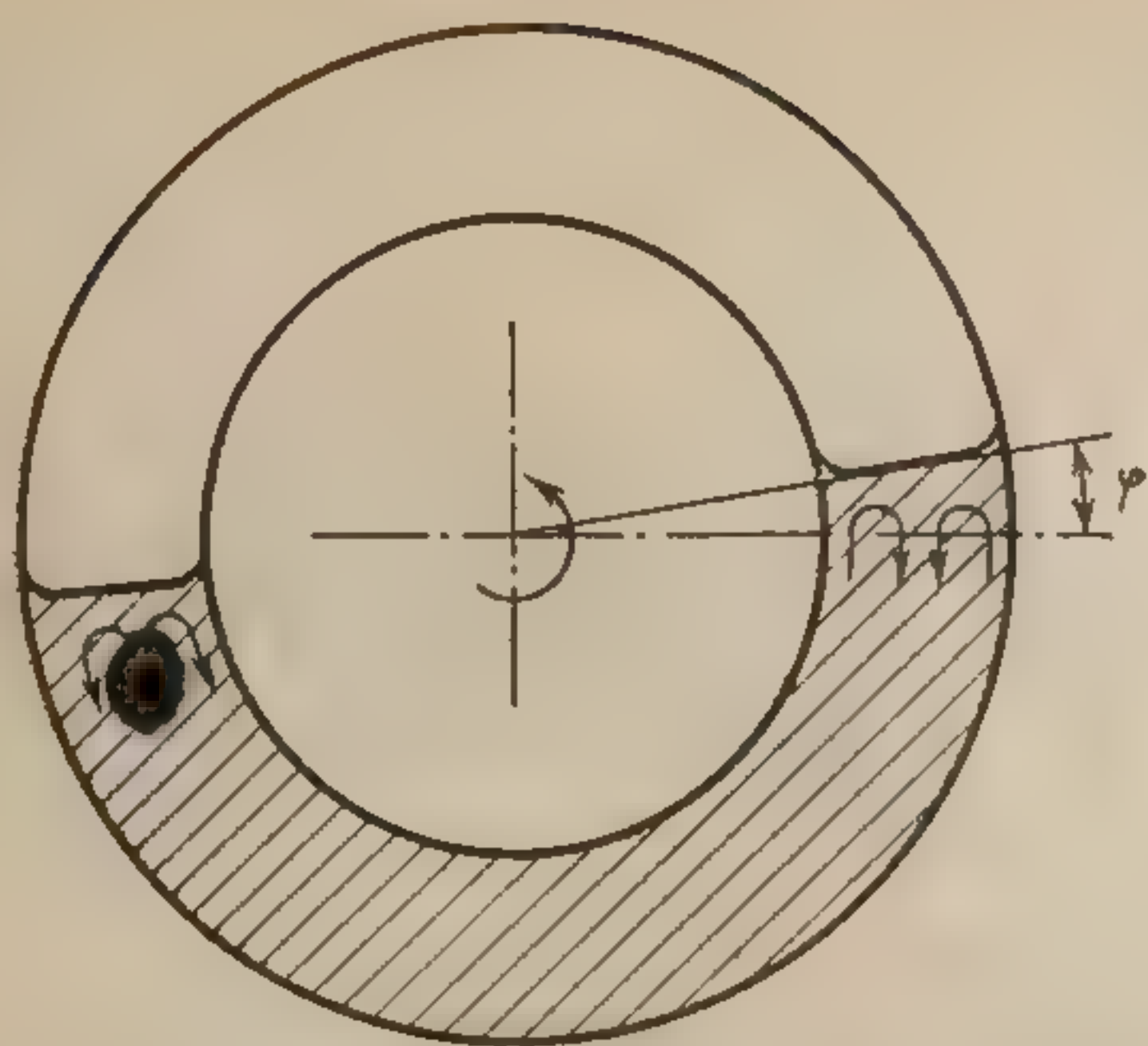


Рис. 17.5. Вращающаяся терон-дальная трубка с кровью; образование сгустков у свободных поверхностей; угол φ — мера степени свертывания.

сгустка. Соответствующие эмпирические формулы (аналогичные для G' и G'') имеют вид [300]:

$$\log G \approx \alpha + \beta \log C_{f_0} \text{ при } f \gamma_{\max} = \text{const} \quad (17.5)$$

$$\log G \approx \log G_0 - \xi \sqrt{2\pi f \gamma_{\max}} \text{ при } C_{f_0} = \text{const} \quad (17.6)$$

Здесь f частота, γ_{\max} — амплитуда сдвиговой деформации, G_0 , α , β , ξ — постоянные. Формула (17.6) согласуется с теоретическими предсказаниями, основанными на простой модели кинетики образования и разрыва фибриновых нитей. Рост температуры всегда приводит к уменьшению модулей G' и G'' в цельной крови, тогда как для плазмы иногда наблюдается обратный эффект [384, 385]. Предполагают, что рост температуры в диапазоне 15—45°C сильно увеличивает скорость диссоциации макромолекул фибрина.

В приборах типа ротационного вискозиметра конус-плоскость изучались (см., например, [500]) свойства фибринового сгустка, образованного с участием фактора XIII и без него, в условиях вынужденных и затухающих колебаний, а также в режиме релаксации напряжений. Опыты показали, что действие стабилизирующего фибрин фактора XIII приводит к увеличению в 2—3 раза модуля упругости сгустка при одновременном уменьшении в 4—5 раз потерь вязкого типа. Упругость сгустка зависит от ионной силы окружающей среды и достигает максимума при уменьшении солености среды до 170 мэкв/л, что можно сопоставлять с захватом ионов Ca материалом сгустка. Зависимость напряжений от деформаций в сформированном сгустке нелинейна, причем нелинейность проявляется при малых деформациях. Модуль упругости падает в несколько раз при циклическом деформировании образца во время свертывания*. Вязкость в первые 10 мин

* Сгусток образуется в условиях периодического сдвига с частотой f и амплитудой γ_{\max} , на который кратковременно накладываются малые «зондирующие» колебания, не изменяющие структуры сгустка и используемые для определения его свойств в данный момент.

Рис. 17.6. Об-ков при течет-ти критическ-а — натекание-ду, б — натек-преграду с в-

увеличива-симность от-кость мож-нием ана-251].

Время-висит от у-параметра-температу-сгустка те-[500]; поск-

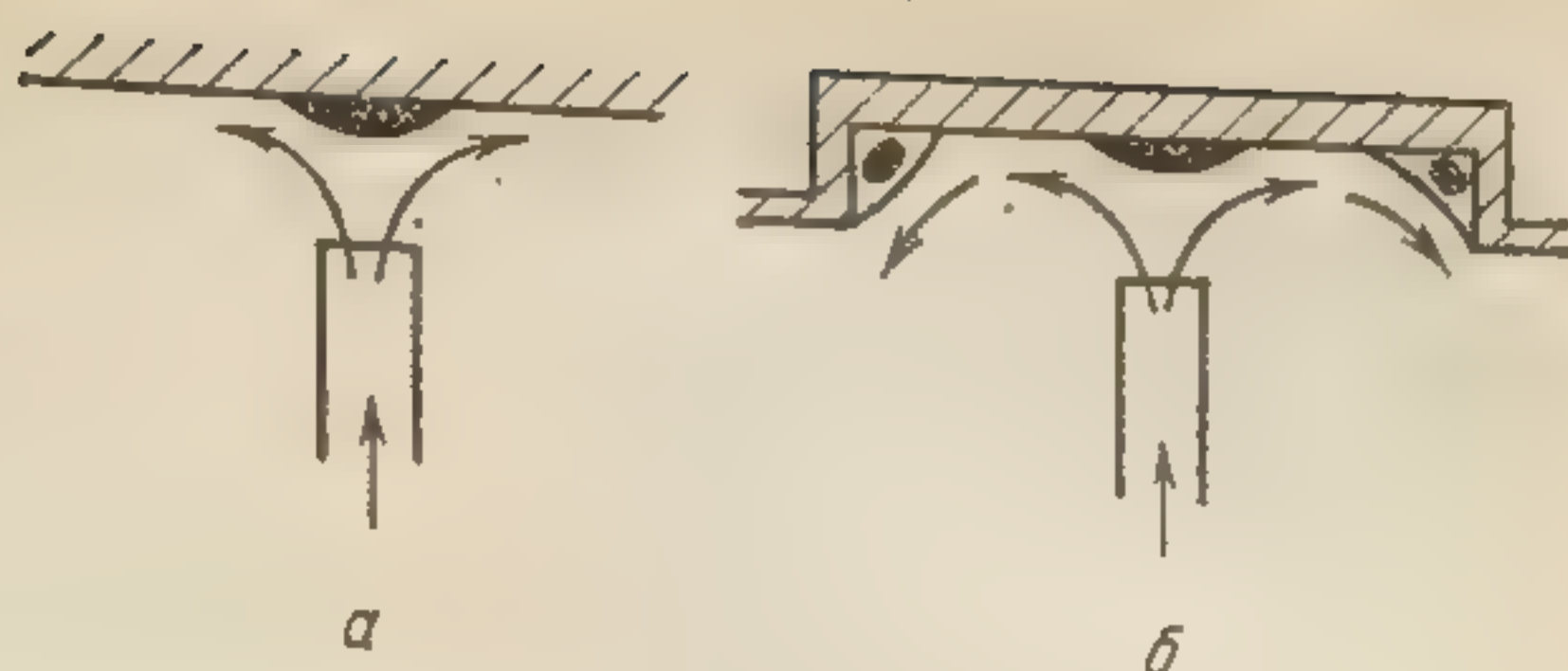
ростей сд-[310, 389]

К изуч-чем в вис-для регис-кать через-ление, не-Используй-заполненн-оси, вбли-сгустка (

В сери-ле 18.2)ии потож-женные и-существу-ляющие с-тиц расц-вблизи к-в объеме-также и-сгустка с-

Обра-трации к-при прох-вую сетк-чале обр-перимен-

а — натекание крови на преграду, б — натекание крови на преграду с выемкой.



Время свертывания t_c в вискозиметрических приборах зависит от условий процесса и коррелирует с реологическими параметрами сгустка. В частности, t_c увеличивается с ростом температуры [310]. Модуль упругости сформировавшегося сгустка тем меньше, чем медленнее развивалось свертывание [500]; поскольку модуль, по всем данным, падает с ростом скоростей сдвига, то связь t_c и $\dot{\gamma}$ должна быть возрастающей [310, 389] (см., однако, [251]).

В серии работ (см. [161] и литературу, указанную в разделе 18.2) использовалось течение, образующееся при натекании потока на плоскую преграду (рис. 17.6). Течения, изображенные на рис. 17.5 и 17.6, сходны между собой: в обоих существуют критические точки (*stagnation point*), где составляющие скорости равны нулю, а траектория движущихся частиц расщепляется на две ветви. Эксперименты с течениями вблизи критической точки позволяют наблюдать рост сгустка в объеме или на стенке, причем в последнем случае виден также и периодический отрыв гидродинамическими силами сгустка от стенки.

Образование сгустков исследовано также в условиях фильтрации крови через сетки или пористые материалы. Например, при прохождении нестабилизированной крови через нейлоновую сетку с ячейками размером около 0,25 мм сгусток вначале образуется на ее выходной стороне [344]. Методика эксперимента, предусматривающая измерение гидравлического

сопротивления тромбированной сетки, удобна для сравнительных исследований и для изучения тромболиза. Для исследования ретракции сгустка были разработаны специальные ротационные приборы [335].

17.3. Влияние движения крови на свертывание

Свертывание и тромбообразование, в естественных условиях или в эксперименте *in vitro*, определяются биохимическими процессами, идущими в объеме и на поверхностях контакта, и условиями течения крови. Это положение, высказанное еще Р. Вирховым, сейчас получило бесспорные подтверждения. Рассеянные по многочисленным публикациям результаты могут быть кратко суммированы следующим образом:

а) движение крови может повышать скорость агрегации тромбоцитов перед началом и в процессе свертывания, поскольку вязкие напряжения, действующие на форменные элементы, иногда приводят к их деструкции (см. раздел 19.2) или к увеличению выхода веществ, инициирующих свертывание и непосредственно в нем участвующих (см. [591], стр. 138 и [318, 319]);

б) движение крови способствует росту тромба, обеспечивая приток форменных элементов, входящих в структуру сгустка, а также плазменных факторов, причастных к свертыванию;

в) движение крови может замедлять формирование фибриновой сети [466], разрушая длинные нити фибрина.

Основные факты, касающиеся агрегации эритроцитов и транспорта форменных элементов, обсуждались в разделах 9 и 12. Ниже излагаются некоторые дополнительные сведения относительно исследований модельной агрегации тромбоцитов в связи с механизмами образования свободного белого тромба, не связанного с обтекаемой поверхностью, а также — с пристенной агрегацией тромбоцитов (см. также раздел 18.2).

17.3.1. Агрегация тромбоцитов

Роль этих элементов в свертывании состоит, прежде всего, в том, что из слипшихся тромбоцитов создаются начальные центры для сгустка, формирующегося в объеме крови или на стенке сосуда. В ходе свертывания используются химические факторы плазмы, адсорбированные на внешней поверхности тромбоцитарной мембраны. Наконец, тромбоциты резко ускоряют свертывание и обуславливают ретракцию сгустка «тромбоцитарными» химическими факторами, которые выходят в окружающую среду в процессе агрегации-агглютинации тромбоцитов.

Агрегация
проявления
чужеродных
кровеносных
зывается «агрегация»
тромбоцитарной
фибриновой
наблюдается
ния крови
повреждение
сосудов и
просматривается
внем эритроцитов

Тромбоциты
под влиянием
происходящих
мнимом «взаимодействии»
которого
(агглютинация)
образуются
которых е
ретракция
ски активны
це вязкого

Количество
главным образом
тромбоциты
эритроциты
Можно ис
ниях ($<5\%$)
тромбоциты
камерах у
шейся пла
того, как
вует на и
подсчет п
внутренней
попытатьс
смывая т
стандартн
ло прили
растворе
цию этих
кровью, н
за влияни
звизию тр
Исследо
основном

Агрегация тромбоцитов может расцениваться как одно из проявлений их адгезионных свойств, наряду с прилипанием к чужеродной поверхности или к поврежденному эндотелию кровеносных сосудов. В результате адгезии и агрегации образуется «белый тромб», состоящий из аморфной массы тромбоцитарных агрегатов, окруженных лейкоцитами и обернутых фибриновой сетью. Образование тромбоцитарных агрегатов наблюдалось и в сосудах крыла летучей мыши после облучения крови мощным лазерным импульсом. Под микроскопом повреждений эндотелия не было обнаружено, но в просвете сосудов находились агрегаты тромбоцитов, в центре которых просматривались комочки поврежденных тепловым воздействием эритроцитов [599].

Тромбоциты чувствительны к свертыванию фибриногена под влиянием активации тромбина. При этом в тромбоцитах происходят морфологические изменения, обозначаемые термином «вязкий метаморфоз» (*viscous metamorphosis*), в ходе которого тромбоциты меняют форму, необратимо слипаются (агглютинация или агрегация), в окружающую среду высвобождаются АТФ, К, фосфолипиды и гликопротеиды, в числе которых есть факторы, стимулирующие свертывание крови и ретракцию сгустка, а также — ферменты и другие биологически активные вещества (серотонин, гистамин, гепарин); в конце вязкого метаморфоза тромбоциты растворяются.

Количественные данные об адгезии тромбоцитов получают главным образом в экспериментах на плазме, обогащенной тромбоцитами. Ее отделяют от крови с помощью оседания эритроцитов и лейкоцитов при добавлении антикоагулянтов. Можно использовать центрифугирование при малых ускорениях ($< 500 g$), недостаточных для осаждения одиночных тромбоцитов. Подсчетом в стандартных гематологических камерах устанавливается концентрация тромбоцитов в оставшейся плазме. Аналогичный подсчет производится и после того, как плазма в течение определенного времени воздействует на испытываемую поверхность (в простейшем случае подсчет производят до и после вращения суспензии в колбе, внутренняя поверхность которой служит тестовой). Можно попытаться оценить энергетические характеристики адгезии, смывая тромбоциты, прилипшие к поверхности, заданным стандартным течением и одновременно измеряя исходное число прилипших тромбоцитов, их концентрацию в смывавшем растворе и время контакта с плоскостью. Сходную модификацию этих методов можно развить и для работы с цельной кровью, но результаты будут хуже поддаваться анализу из-за влияния мелкомасштабных движений эритроцитов на депозицию тромбоцитов.

Исследования агрегации тромбоцитов тоже проводятся в основном на плазме, обогащенной тромбоцитами, с использо-

ванием оптического метода, сходного с методами исследования агрегации эритроцитов (см. разделы 8, 10). Регистрируется фотометрический сигнал проходящего или рассеиваемого света от перемешиваемой суспензии тромбоцитов. В ответ на начало медленного (~ 20 об/мин) перемешивания возникает небольшое изменение сигнала, соответствующее фазе спонтанной обратимой агрегации тромбоцитов. По амплитуде сигнала агрегация в этой фазе на порядок слабее, чем во второй, необратимой, которую в экспериментах вызывают искусственно (добавлением определенных веществ). Агрегация тромбоцитов, не сопровождаемая их травмой или химическим изменением мембраны, как и агрегация эритроцитов, имеет обратимый характер, т. е. агрегаты способны распадаться под действием гидродинамических сил. В исходном варианте в качестве агента, вызывающего агглютинацию, добавляли АДФ, после чего через 3 мин наступало помутнение суспензии. Реакцию можно вызвать и добавлением к взвеси серотонина, адреналина, тромбина, коллагена, анафилактического токсина и ряда других веществ. Кинетика реакции зависит от применяемого препарата (см. обзор [51]). Существует и «проточная» модификация метода, использующая монохроматический лазерный осветитель [66].

Метод оценки агрегации тромбоцитов [602] состоит в том, что осторожно берут пробу крови и разделяют ее на 2 порции: одна смешивается с формалиновым фиксатором, другая — с контрольным объемом физиологического раствора. Обработанные формалином тромбоцитарные агрегаты не распадаются при последующем манипулировании, а вместе с эритроцитами переводятся в осадок при центрифугировании с ускорением $170 g$ в течение 14 мин. В контрольной порции агрегаты распадаются, и все содержащиеся в ней тромбоциты остаются в супернатанте. Подсчитывается отношение концентрации тромбоцитов в обеих пробах, что и дает искомую оценку. Она равна единице, если агрегации нет, как чаще всего и бывает в нормальных условиях.

Природа связей в тромбоцитарных агрегатах, по-видимому, мостиковая, как и в эритроцитарных агрегатах (раздел 8), но структура мостиков, их прочность и механизм влияния на них химических агентов различны не только в количественном отношении, но и качественно. Например, препараты фактора VIII агрегируют тромбоциты независимо от наличия АДФ, и эта агрегация выключается продуктами деградации фибриногена — фибрина. Тромбин вызывает агглютинацию тромбоцитов, для чего необходимы ионы кальция, тогда как связывание ионов кальция может вызвать дезагрегацию. Электронно-микроскопическим методом не удалось доказать наличие фибриногена в модельных агрегатах тромбоцитов, и даже отмытые от адсорбированного фибриногена тромбоциты агрегируют при добавлении АДФ, тромбина или коллагена (см., однако [455]). Сыворотка и плазма с гепарином, содержащие продукты гидролиза некоторых белков крови, агрегируют тромбоциты мор-

ской свинки, но не тромбоциты человека, собаки, кролика и крысы. Детальный анализ вопроса [51] дает основание к мнению, что молекулярный мостик между агрегированными тромбоцитами устроен по схеме: тромбоцит-кальций-белок-АДФ-кальций-белок-тромбоцит, хотя результаты некоторых экспериментов больше соответствуют другим гипотезам.

Фаза обратимой агрегации тромбоцитов исследована мало, гораздо более пристальное внимание привлечено ко второй ее фазе, т. е. к агглютинации тромбоцитов, и, не исключено, что механизм этих фаз различен [570].

В ряде исследований показано усиление адгезионных и агрегационных свойств тромбоцитов при инфаркте миокарда, стенокардии, заболеваниях магистральных кровеносных сосудов и практически при всех других ситуациях, когда система свертывания крови активируется [47]. Существенное внимание поэтому уделяется поискам лекарственных средств, способных подавлять и выключать агрегацию тромбоцитов (раздел 8.3).

Введение в кровь низкомолекулярных неионных полиоксэтиленовых детергентов — препаратов Pluronic F-68 [331] и BRIJ-58 [157] — существенно снижает агрегацию тромбоцитов при многочасовом искусственном кровообращении [331] и в модельных экспериментах [156]. На первую фазу агрегации детергент BRIJ-58 не влияет. Дезагрегирующее действие на тромбоциты оказывает также препарат из группы рутин, сосудорасширяющие препараты эуфиллин и папаверин, одновременно повышающие электрофоретическую подвижность тромбоцитов [85]. Такое же влияние на ζ -потенциал тромбоцитов оказывает гепарин (см. обзор [118]). Внутрисосудистая агрегация тромбоцитов подавляется простагландином- ϵ_1 [198].

17.3.2. Агрегация тромбоцитов в модельных течениях

В экспериментах с течением крови в застойной зоне, образующейся вблизи резкого расширения трубки [377, 378], наблюдали образование тромбоцитарных агрегатов в плазме, обогащенной тромбоцитами. Эксперимент ставили в физиологическом диапазоне гидродинамических условий для стационарного и пульсирующего течений. При нестационарном течении возникал один расположенный в центре застойной зоны большой агрегат (до 600 мкм). При стационарном течении рост агрегатов был ограничен и они периодически сносились потоком (см. также [179]). Имеются количественные данные о скорости роста тромбоцитарных агрегатов в цельной стабилизированной крови [471], натекавшей на пластину (рис. 17.6) с цилиндрической выемкой. Поверхность была покрыта слоем полиуретана. В центре выемки течение имело критическую точку, от которой в радиальном направлении отходил сдвиговый поток с распределением скорости $v_r \approx \beta r z$; коэффициент $\beta = 0 \div 32 \text{ мм}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$

менялся путем регулирования расхода. Вблизи края выемки создавалась застойная зона; скорость сдвига на ее внешней границе составляла примерно $0 \div 30 \text{ с}^{-1}$. В опытах с кровью, поступавшей из перерезанной сонной артерии собаки, изучалось образование пристенного сгустка и свободного агрегата из кровяных пластинок в застойной зоне. В застойной зоне показатель гематокрита был при $\beta \leq 32 \text{ мм}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ ниже, чем в поступающей крови (на 40% и даже более при $\beta \leq 11 \text{ мм}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$). Наблюдали образование и рост микроагрегатов из тромбоцитов (иногда с лейкоцитами) внутри застойной зоны; некоторые из агрегатов достигали 150—250 мкм через 40—50 мин.

Агрегация тромбоцитов вызывается их столкновениями [249, 321], частота которых зависит от скорости сдвига в потоке (броуновское движение тромбоцитов играет небольшую роль в столкновениях). При скорости сдвига $\sim 10 \text{ с}^{-1}$ частота составляет $10^{-3} \div 10^{-4} \text{ с}^{-1}$. Частота столкновений тромбоцитов и их агрегатов пропорциональна скорости сдвига, но коэффициент пропорциональности зависит от среднего размера агрегатов. Вращение и другие мелкомасштабные движения эритроцитов, зависящие от скорости сдвига, влияют на агрегацию тромбоцитов в начальной стадии, до появления крупных агрегатов. Чисто сдвиговый механизм (без посредничества эритроцитов) важен для тромбоцитарных агрегатов, больших по размеру, чем эритроцит. Расчетное определение суммарной частоты столкновений в сочетании с уравнением Смолуховского (см. раздел 8.4) позволило предсказать зависимость максимального размера агрегата от времени, и, сопоставив результаты расчета с наблюдениями [471], определить долю столкновений, приводящих к агрегации. Оказалось, что эффективны примерно 80% столкновений.

При увеличении скорости сдвига вероятность образования свободного агрегата в застойной зоне уменьшается и, одновременно, в ней наблюдается образование пристенного агрегата. Эти эффекты отчасти связаны с усилением диффузии тромбоцитов (см. раздел 12.3). Усиление диффузии за счет повышения показателя гематокрита также уменьшало рост агрегатов.

Агрегация тромбоцитов изучалась в зазоре ротационного вискозиметра при течении плазмы, обогащенной тромбоцитами, а также суспензий, содержащих тени эритроцитов, причем скорость, агрегации можно было регулировать добавлением АДФ [249, 485]. Измерения методом светорассеяния подтвердили факт ускорения агрегации тромбоцитов в присутствии эритроцитов и — преимущественно сдвиговую природу агрегации.

В ряде экспериментов авторы, используя вискозиметрическую методику и течения с критической точкой, делали попытки приблизиться к предполагаемым условиям внутрисосудистого тромбообразования (см. например, [389]). В опытах с

вращающейся трубкой [310] размеры и скорость вращения были подобраны так, чтобы гидродинамические условия были близки к реальным для артерий.

17.3.3. Свертывание в модельных течениях

В плазме, обогащенной тромбоцитами, при высоких скоростях сдвига агрегация тромбоцитов предшествует выпадению нитей фибрина, тогда как при малых скоростях сдвига оба процесса идут одновременно [389]. Можно предполагать, что в первом случае возрастание скорости сдвига препятствует образованию фибриновой сети и затягивает окончание свертывания, а во втором — ускоряет образование тромбоцитарных агрегатов, а также, до известного предела, и процесс свертывания, как это и утверждалось на основании данных вискозиметрии свертывающейся крови [250, 251]. Сгустки, образующиеся при высоких скоростях сдвига и при низких, различны по составу и морфологии, поэтому можно говорить о времени свертывания как функции скорости сдвига только применительно к узкому диапазону ее изменения, когда морфология сгустка существенно не меняется.

Данные о различии в морфологии сгустков подтверждаются результатами гистологических наблюдений, свидетельствующих, что образование тромбов в артериях и венах происходит по-разному. В венах, где относительно низка скорость сдвига, в фибриновом сгустке содержится значительно меньше тромбоцитов, чем в артериях, где скорость сдвига велика; в артериальном тромбе, кстати, относительно меньше и эритроцитов [250, 251, 389]. Это суждение подкрепляется отчасти тем, что сдвиговый механизм, способствующий агрегации форменных элементов, для эритроцитов эффективен только при малых скоростях сдвига (см. раздел 8.2), тогда как для тромбоцитов его диапазон, возможно, более широк.

Движение эритроцитов усиливает диффузию тромбоцитов, а значит — ускоряет образование тромбоцитарных агрегатов, а впоследствии, и — рост тромба, закрывающего поврежденное место сосуда. Проницаемость первоначального сгустка [344] способствует присоединению к нему новых форменных элементов, за счет чего сгусток уплотняется и упрочняется.

18. РЕОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Влияние реологических свойств крови на сосудистую стенку прежде всего должно отражаться на состоянии ее поверхности, на которую действуют сдвиговые напряжения (см. табл. 15.1). Наибольших величин они достигают в капиллярах и малых артериях, а также в зонах ветвления крупных

сосудов, т. е. предпочтительных местах расположения атеросклеротической бляшки.

В мелких сосудах эндотелий представляет собой монослойную структуру клеток, которые в ядродержащих областях имеют толщину 4—8 мкм, а на периферии клеток 1 мкм и менее [49]. Результаты современных гистохимических исследований показывают, что на внутренней поверхности эндотелия может находиться тончайший слой вещества мукополисахаридной природы, являющийся продолжением межклеточного эндотелиального материала [49]. Это пока делает сомнительным предположение, будто в норме поверхность сосуда дополнительно отделена от крови слоем протенината кальция [615] или смесью разных форм фибрина, участвующей в процессе свертывания [230].

В соответствии с данными о прямом контакте крови с эндотелием сосудов вначале рассмотрим влияние гидродинамических факторов как бы независимо от механизма свертывания крови (раздел 18.1). Далее будут представлены материалы об участии этих факторов в депозиции тромбоцитов и образовании на сосудистой стенке фибриносодержащих тромбов (18.2), а также — в депозиции других белков и их соединений (18.3).

18.1. Механические факторы, причастные к развитию повреждений сосудистой стенки

Относительно возникновения и развития патологических изменений внутреннего слоя сосудистой стенки предложен ряд теорий. Те из них, которые содержат гидродинамические и реологические элементы, опираются на нижеследующие фундаментальные факты (см. например [152, 297]).

Рост касательных напряжений, действующих на эндотелиальный слой, выше критического значения $\approx 40 \text{ Н/м}^2$ ведет к повреждению эндотелия и непосредственному контакту с кровью субэндотелиальных слоев [297]. При этом изменяется массообмен между кровью и стенкой и усиливается депозиция и агрегация тромбоцитов на ней. Пристеночное тромбообразование может привести к образованию атеросклеротической бляшки [454]. Бляшки и другие «рубцующие» факторы, в свою очередь, могут повлечь за собой стенозирование сосуда, которое искажает картину кровотока, как правило, в сторону повышения сдвиговых напряжений, чем и обеспечивается прогрессирование повреждений.

По-видимому, инициировать эту цепь событий, наряду с любой (не обязательно «сдвиговой») травмой сосудистой стенки, могут различные возмущения потока крови, изменяющие массообмен между кровью и стенкой, например, турбулентность, возмущения за счет исходной неровности сосудистой

стенки, созданный Повреждениях, местах, зон. Гидроты [69] по отклоненных пренапряжений. Таким образом, мость некие локальные закономерности, дающие задачу, для ви (макробионные контакте вещества самодинамиче, что вследствие жений прсдвига в транспор (см. [151]).

18.2. Тромбообразование. Образование тромбоцитов возможны для тромбоциты ограниченной адгезии. Как имеют как сосуда, выяснено, модна одной диффузии [572]).

18.2.1. Механизм пристенного течения. Для выяснения течения

стенки, понижение скоростей сдвига [152, 204], искусственно созданный стеноз и т. п.

Повреждения стенки сосуда чаще всего наблюдаются в местах, где имеется отрыв потока и образование застойных зон. Гидродинамические расчеты и модельные эксперименты [69] показали, что в этих областях возможны значительные отклонения гидродинамических параметров от значений, приходящих к прямому сосуду с постоянным просветом, а касательные напряжения могут превосходить указанный выше предел.

Таким образом, подтверждается потенциальная реализуемость непосредственных гидродинамических влияний на развитие локальных повреждений сосудистой стенки. Выяснение закономерностей массообмена представляет собой трудную задачу, для решения которой необходимо знать свойства крови (макро- и микрореологические, связанные с ними диффузионные и др.) не только в объеме (*bulk properties*), но и на контакте с сосудистой стенкой, а также массообменные свойства самой стенки, проницаемость которой зависит от гидродинамических и реологических параметров. Можно полагать, что вследствие флуктуационных явлений и других микродвижений проницаемость, в первую очередь, зависит от скорости сдвига в крови вблизи стенки. Изменение проницаемости и транспорта может вызываться также депозицией тромбоцитов (см. [151]).

18.2. Тромбообразование

Образование пристенных тромбов тесно связано с депозицией тромбоцитов и их адгезивными свойствами. В принципе, возможны две предельные ситуации. В первой из них приток тромбоцитов с кровью настолько велик, что скорость депозиции ограничивается адгезионными свойствами. Во второй — адгезионная способность настолько велика, что скорость депозиции ограничивается притоком (конвекцией, диффузией). Как именно обстоит дело при депозиции тромбоцитов на стенках сосудов и искусственных поверхностях, окончательно не выяснено. Согласно [321] депозиция тромбоцитов на искусственных, модельных поверхностях, во всяком случае, не ограничена одной только адгезией, что делает необходимым изучение диффузионных свойств тромбоцитов (см. также [157, 520, 571, 572]).

18.2.1. Моделирование образования пристенного тромба

Для выяснения роли движения крови в образовании пристенного тромба были предприняты эксперименты [446, 474] с течением вблизи критической точки (рис. 17.6). Кровь из сон-

ной артерии собаки натекала на стекло, покрытое слоем синтетического материала. В отличие от экспериментов, описанных в разделе 17.3.2, стекло не имело выемки. Первым откладывался белковый слой, на нем — монослой тромбоцитов (в течение примерно 2 мин). Если поверхность не имела тромбогенных свойств, то при высокой скорости течения далее не происходило никаких изменений. Если же поверхность имела неровности или дефекты, то это приводило к образованию тромба, растущего преимущественно в радиальном направлении. При низкой скорости на тромбоцитарном монослое возникало кольцо из лейкоцитов, размер которого зависел от скорости сдвига, а затем внутри кольца создавался симметричный тромб. Процесс наблюдался при скоростях сдвига у поверхности стекла до $5,5 \text{ с}^{-1}$.

Оценка показала, что конвективный приток тромбоцитов слишком мал для создания тромба с такой скоростью (в начальной стадии $\sim 10 \text{ мкм/мин}$). Отсюда возникла мысль о наличии усиленной диффузии за счет движения эритроцитов, которая и была использована для расчета зависимости коэффициента диффузии тромбоцитов в цельной крови от скорости сдвига (см. раздел 12.3).

Когда на поверхности уже образовано некоторое количество небольших тромбов, отстоящих друг от друга на несколько десятков мкм, кровь обтекает уже не плоскую поверхность, а «волнистую», причем между малыми тромбами образуются застойные зоны.

Рост тромбов в итоге ведет к уменьшению их количества и уменьшению расстояния между ними. Такая картина имела место, как уже говорилось, при наличии на поверхности иницирующих дефектов.

18.2.2. Роль повреждения эндотелия

Повреждение эндотелия может играть роль механического и химического инициатора образования тромба. Модельный эксперимент с измерением депозиции тромбоцитов из ламинарного потока ($Re < 70$) на субэндотелий сосуда был проведен на сегментах брюшной аорты кролика длиной 12 мм [265]. Суммарная депозиция, достигавшая $10^4 \div 10^5$ клеток на 1 см^2 при концентрации тромбоцитов в потоке $\sim 10^5 \text{ см}^{-3}$, увеличивалась со временем, имея при большом расходе тенденцию к насыщению. С ростом скорости сдвига (от 50 до 600 с^{-1}) и концентрации в потоке депозиция увеличивалась практически линейно. Влияние показателя гематокрита, также увеличивавшего депозицию, было особенно заметно при $H = 20-40\%$. В депозиции тромбоцитов существенную роль играет, как указано выше, и усиленная эритроцитами диффузия [145], тогда как другие возможные влияния этих элементов [191] менее важны.

Этот вывод
ловнях (с
стью» хим
субэндоте

18.2.3. Вла

С целью п
ра внутри
римент на
соединяла
бедренной
шенным п
Результат
условиях
Механизм
от механи
в ламина
ливает ди
элементов
гидродина
матика ди

Среди
тромбоци
потенциа
5 мВ). О
тромбоци
ханизмам

Рассм
через сте
($\sim 4 \cdot 10$
тромбоци

18.2.4. О

Скорост
от скоро
ция тром
диффузи
щих аген
цитами
затем —
дель та
тивации
агрегаци
Уменьш

Этот вывод совпадает с данными, полученными в других условиях (см. стр. 213), что, очевидно, связано с «избыточностью» химических факторов, действующих на поверхности субэндотелия [151, 265, 572].

18.2.3. Влияние турбулентности и других факторов

С целью проверки гипотезы о роли турбулентности как фактора внутрисосудистого тромбообразования был проведен эксперимент на собаках [543]. Бедренная артерия одной конечности соединялась двумя одинаковыми параллельными шунтами с бедренной веной другой. Один из шунтов имел втулку с уменьшенным просветом, за которой возникал турбулентный поток. Результаты показали, что турбулентность при прочих равных условиях усиливает тромбообразование на стенках шунта. Механизм этого явления, детально не изученный, отличается от механизма образования и закрепления за стенозом тромбов в ламинарном потоке тем, что турбулентность еще более усиливает диффузию, а, может быть, и агрегацию форменных элементов и делает допустимым кратковременное повышение гидродинамических сил. По-видимому, меняется также и кинематика движения крови в застойной зоне [548].

Среди физических факторов, влияющих на депозицию тромбоцитов, называют также электрические поля (разность потенциалов между слоями аорты собаки составляют 2—5 мВ). Оценка показывает [150, 151], что электродиффузия тромбоцитов, как правило, мала по сравнению с другими механизмами переноса.

Рассматривался [286] и механизм фильтрации жидкости через стенки сосудов; хотя скорость ее чрезвычайно мала ($\sim 4 \cdot 10^{-6}$ см/с), она все же способна повлиять на движение тромбоцитов в радиальном направлении.

18.2.4. О скорости роста тромба

Скорость роста тромбоцитарного тромба *in vivo* [158] зависит от скорости сдвига и имеет максимум при некотором γ . Агрегация тромбоцитов, по-видимому, связана с выходом из них и диффузией в окружающее пространство каких-то активирующих агентов, в частности АДФ, взаимодействующих с тромбоцитами в потоке; в результате чего происходит их агрегация, затем — новый выход активаторов и т. д. Математическая модель такого процесса [496], учитывающая конечное время активации ($\sim 0,1$ с) и описывающая рост тромба как сдвиговую агрегацию, качественно согласуется с наблюдениями [158]. Уменьшение скорости роста при большой скорости сдвига

объясняется тем, что активация не успевает произойти за время, когда тромбоциты находятся в состоянии «контакта». Эта теория не затрагивает возможности выхода активатора из травмированных клеток в основном потоке, когда рост тромба может быть катастрофически быстрым, особенно при перемешивании крови [496].

Детальная математическая модель кинетики роста пристенного тромба, с учетом физических обстоятельств, определяющих вероятность слипания тромбоцитов [509], дает результаты, близкие к указанным выше. Возможность подобного подхода к изучению роста тромба получила обоснование при сравнении теоретических предсказаний с экспериментом в ротационном приборе (см. [249, 485]).

В последнее время накоплены материалы в пользу того, что первичным химическим фактором, инициирующим образование тромбоцитарного агрегата, служит АДФ, освобождающийся при травме эритроцитов. Этим объясняют результаты опытов, показавших, что в отсутствие эритроцитов закупорка поврежденного сосуда не происходит. В экспериментах отсчитывали время прекращения кровотечения из поврежденной артериолы брыжейки кролика, перфузируемой с постоянным расходом [165]. Когда в качестве перфузионной жидкости использовали плазму, обогащенную тромбоцитами, сгусток в таких гидродинамических условиях не получался вообще. Добавление эритроцитов (реконструкция крови) восстанавливало нормальное тромбообразование. Когда по пластмассовой трубке с небольшим надрезом пропускали нормальную кровь, то через 2 мин регистрировался гемостаз — тромб на стенке. Частичный гипоосмотический гемолиз, при котором концентрация АДФ в плазме возрастает, уменьшал время тромбообразования до 70 с, а добавление в качестве мембранного стабилизатора аминазина (или аденозина), угнетающего агрегацию форменных элементов, задерживало гемостаз.

Эти данные, совпадающие с результатами клинических наблюдений о малой эффективности тромбоцитарных тромбов при анемических кровотечениях [342], позволяют допустить, что некоторое повреждение эритроцитов не только биохимически активирует пристенное тромбообразование по ходу процесса (см. также [4]), но и способно инициировать его начало. Это же показали и эксперименты с внутрисосудистым агрегатом при облучении лазером [599].

В реальных сосудах депозиция тромбоцитов на стенке может сопровождаться отрывом микротромбов [150]. Состояние стенки и поток микротромбов, уносимых кровью, определяются, таким образом, конкуренцией двух процессов. Каждый из них зависит от гидродинамических факторов, в первую очередь от скорости сдвига у стенки.

18.3. Влияние движения крови на массообмен

В качестве «модельного» вещества, обмен которым между кровью и стенкой удобно исследовать как *in vitro*, так и *in vivo*, был использован, в частности, альбумин. Сегмент сонной артерии собаки перфузировали раствором ^{131}I -альбумина в гомологичной сыворотке при скорости сдвига до $5 \cdot 10^4 \text{с}^{-1}$ [491]. Измеряли поток альбумина через стенку j , который оказался линейно зависящим от напряжений сдвига τ_w на стенке (ср. стр. 161). Диффузия альбумина в сыворотке могла бы обеспечить потоки альбумина на порядок большие, чем фактически, а зависимость j от τ_w означала, что и процессы внутри стенки не очень важны. Иными словами, проникновение альбумина в стенку лимитировано процессами на границе кровь — стенка, а диффузия (даже без учета усиливающих факторов) является избыточной. Косвенная оценка влияния эритроцитов на диффузию высокомолекулярных белков показала, что оно имеет место у стенок, где скорость сдвига относительно велика.

Аналогичные наблюдения в условиях пульсирующего течения [459] проводили при напряжениях сдвига, не выходящих за пределы допустимого [297] значения $\sim 40 \text{ Н/м}^2$, поэтому неизвестно, является ли оно критическим и в смысле массопереноса. Увеличение обмена между кровью и сосудистой стенкой при повышении скорости сдвига отмечено также и для холестерина [205].

Перенос белков и липопротеидов через эндотелий осуществляется при помощи везикул. Их образование и функция на обращенной в просвет сосуда поверхности мембран зависят, видимо, от условий течения в сосуде. Иными словами, от этих условий зависит эффективная проницаемость эндотелиального слоя. Теоретически проницаемость отражает также движения мембраны и цитоплазмы эндотелиальных клеток, возникающие под действием гидродинамических сил. Математическая теория везикулярного транспорта через эндотелий продемонстрировала согласие расчетных данных и результатов опытов [594] по переносу альбумина в стенку неповрежденного сосуда и сосуда с удаленным эндотелиальным слоем.

Изменения сосудистой стенки на ранних стадиях атеросклероза могут выражаться в возникновении продольно ориентированных складок, высотой в несколько мкм на расстоянии 20—50 мкм друг от друга. Вершины этих складок находятся в условиях пониженной скорости сдвига и пониженного массообмена (гипоксия и уменьшенное вымывание липопротеидов); во впадинах несколько повышены касательные напряжения. Концентрация липидов в вершинах может быть на несколько процентов выше средней, а поток кислорода — вдвое меньше среднего [152].

Теоретическое исследование течения крови и переноса ли-

попротеидов в сосудах со сформировавшейся бляшкой привело к аналогичным результатам: в зонах накопления липопротеидов одновременно снижается приток кислорода [151], причем в основном это происходит дистальнее бляшки. Диффузионное сопротивление крови для O_2 по крайней мере на порядок больше сопротивления сосудистой стенки и лимитирует поступление кислорода.

Вблизи разветвления сосуда потоки на стенку и концентрация вещества в стенке могут на десятки процентов отличаться от их значений вдали от разветвления [269, 293]. Расчет предсказывает здесь высокую чувствительность массопереноса по отношению к свойствам границы кровь — стенка.

* * *

В последние годы особое значение приобрело изучение тромбообразования на стенках сосудистых протезов, элементах конструкции искусственных клапанов и других устройств, как имплантируемых, так и экстракорпоральных.

Основные трудности разработки тромборезистентных полимерных материалов [104] состоят отнюдь не в технологии изготовления, а в том, чтобы понять, чем обеспечивается тромборезистентность, и сформулировать на этой основе конкретные требования к материалу. Экспериментальные исследования и теоретические соображения показали, что интенсивность процессов, стимулирующих тромбообразование, зависит от многих факторов, включая заряд поверхности и химический состав поверхностных слоев. Многочисленные подтверждения получил эффект интенсификации тромбообразования неровностями и дефектами поверхности. Можно, видимо, утверждать, что неровности и дефекты создают мелкомасштабные возмущения потока, усиливающие поток белка и тромбоцитов на стенку. Повышение скоростей сдвига, кроме того, ведет к травме тромбоцитов и, в конечном счете, к усилению агрегации и депозиции.

Тромбоз в сосудистом протезе во многом определяется характером течения крови, в том числе турбулентностью, которая может быть следствием реконструктивной операции на сосуде. Хорошо известно образование тромбов в застойных зонах на деталях искусственного клапана и поверхностях других имплантируемых устройств. Требования атромбогенности, предъявляемые к протезу (см. раздел 19), до известной степени могут быть удовлетворены за счет условий движения крови, выбранных на основе реологических исследований с учетом того, что материалы, тромбогенные для покоящейся крови, при идеальной обработке поверхности могут стать атромбогенными для движущейся крови [446]. Вместе с тем, не всегда таковыми мероприятия совместимы с требованиями к физиологической эффективности устройства.

Глава V
ДРУГИЕ
И МЕТОДЫ

Всестороннее
гический
не мож
логичес
ностей
при ле
возмо
на базе
ставлен
ческих
ваются
различ
болева

19. РЕОЛОГИЧЕСКИЕ
ИМПЛАНТЫ
УСТРОЙСТВ

Протез
аппара
вплоть
сопряж
и реол
устрой
но тр
Много
и диф
кой р
подоб
и вли
приме
больш
увели
эффе
ние т
нии
б
ют п
ройс

Глава VII

ДРУГИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ ИДЕИ И МЕТОДОВ РЕОЛОГИИ

Всесторонний анализ клинических аспектов изменений реологических свойств крови выходит за рамки настоящей книги; он не может быть реализован без учета биохимических, иммунологических, регуляторных, генетических и других закономерностей функционирования организма в условиях патологии и при лечебных мероприятиях. Такой анализ вообще едва ли возможен сразу для всех мыслимых ситуаций. В данной главе, на базе небольшого числа сравнительно недавних работ, представлен общий ход быстрого накопления результатов в клинических исследованиях по реологии крови. При этом рассматриваются изменения свойств крови, как вносимые применением различных искусственных систем, так и возникающие при заболеваниях.

19. РЕОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ УСТРОЙСТВ

Протезирование сосудов и сердечных клапанов, применение аппаратов типа «сердце — легкие», искусственной почки и т. п., вплоть до создания имплантируемого искусственного сердца, сопряжены с решением широкого круга задач гидродинамики и реологии крови. Вопрос об эффективности разрабатываемых устройств, как правило, решается конструктивными методами, но требует и предварительного исследования свойств крови. Многочисленные эксперименты по изучению теплопроводности и диффузии в крови были во многом стимулированы разработкой различных экстракорпоральных устройств. Результаты подобных экспериментов закладываются в расчетные формулы и влияют на выбор технических решений. Приведем несколько примеров: а) использование в мембранных оксигенаторах большого количества каналов очень малого сечения не только увеличило поверхность газообмена, но и снизило — вследствие эффекта Фареуса-Линдквиста — гидравлическое сопротивление тракта [351, 584]; аналогичная идея высказана в отношении мембранного диализатора со щелевыми каналами [311];

б) неньютоновские реологические свойства крови изменяют профили скорости в каналах экстракорпоральных устройств и, тем самым, оказывают влияние на конвективный пе-

ренос газов, которое весьма мало для прямых труб, но существенно для каналов с волнистыми стенками;

в) волнистые стенки и другие конструктивные приемы предлагались для того, чтобы создать дополнительное (ламинарное или турбулентное) перемешивание крови, повышающее эффективность обмена в оксигенаторах и диализаторах, а для оценки практичности этой идеи важно было знать, каков характер перемешивания в турбулентном потоке, так как вокруг эритроцита может быть плохо перемешанный слой плазмы толщиной несколько мкм и этого достаточно, чтобы конкурировать с мембраной эритроцита по диффузионному сопротивлению [304];

г) в расчетах массообменных аппаратов учитывают зависимость коэффициентов диффузии от условий течения, которая реально проявляется в действующих устройствах [351].

Требования безопасности протезов и экстракорпоральных устройств выполнить намного сложнее, чем добиться нужного уровня гидравлического сопротивления или массообмена. Свертывание крови, образование тромбов, эмболия и травма форменных элементов крови в значительной мере взаимосвязаны. Основные их механизмы — химический и механический, — но в действительности ни тот, ни другой не встречаются по отдельности. Клиническое применение устройств искусственного кровообращения вызывает метаболические сдвиги, которые сами по себе могут быть причиной повышенной травмы крови и внутрисосудистого свертывания, или же усиливать механические и иные воздействия на кровь в устройстве.

19.1. Травма форменных элементов крови в искусственных системах

Свертываемость крови и необратимая травма форменных элементов представляют собой изменения микроструктуры крови и сказываются на ее реологических свойствах. Естественно поэтому, что для экспериментов *in vitro* были привлечены методы экспериментальной реологии. Одним из важных условий проведения таких исследований является определенность гидродинамического режима течения.

Длительное время исследование травмы крови ограничивалось изучением гемолиза, т. е. выхода гемоглобина в плазму как результата нарушения мембраны эритроцитов под влиянием механических, химических, тепловых, осмотических и иных воздействий. На практике приходится считаться и с субгемолитическими повреждениями эритроцитов, а также с травмой других форменных элементов.

Субгемолитическая травма (см. [465, 556]) при слабых механических воздействиях почти не поддается выявлению

реологическими методами, однако даже недолгое применение экстракорпоральных устройств или подвергание крови сдвиговому течению в приборе приводит к тому, что начинается аутогемолиз и ускоренная, притом избирательная, секвестрация эритроцитов селезенкой. Механизм и сущность субгемолитической травмы неизвестны; есть основания считать, что при этом происходит как бы ускоренное старение мембраны эритроцита, которое сопровождается изменением ее состава, структуры и проницаемости [556].

Для всех разновидностей механической травмы крови в потоке существенны одни и те же факторы: интенсивность механического воздействия, время его приложения, наличие контакта клеток с чужеродными поверхностями [176, 556]. Данные о сдвиговом гемолизе и травме тромбоцитов будут подробно обсуждаться ниже в разделах 19.2 и 19.3. Травме лейкоцитов посвящены единичные работы [556], из которых следует, что такая травма имеет место в экстракорпоральных устройствах и ведет к изменению в соотношении гранулоцитов и иных клеток, к снижению фагоцитарной активности и т. п. Исследование суспензии лейкоцитов в ротационном вискозиметре показало, что посттравматические изменения могут наступать, видимо, от влияния чужеродных поверхностей, при ничтожно малых сдвиговых напряжениях $\sim 0,07-0,3 \text{ Н/м}^2$. Результирующее действие механических факторов на лейкоциты тем выше, чем длительнее испытание [248].

Исследование гемолиза для реологии крови представляет интерес по многим причинам, некоторые из которых связаны с обсуждавшимися в предыдущих разделах проблемами. Так, при экспериментах на вискозиметрах состояние крови неконтролируемым образом изменяется во время опыта, если происходит гемолиз. То же касается измерений теплопроводности, гидродинамических модельных опытов и др. Измерения гемолиза важны для изучения свойств мембраны эритроцитов и его содержимого. Это касается, в частности, осмотического гемолиза, наступающего после сферуляции эритроцитов, т. е. при сравнительно однородном распределении напряжений и деформаций по мембране, когда возможна простая математическая обработка экспериментов. Неясно, в какой мере осмотическая обработка экспериментов. Неясно, в какой мере осмотическая сферуляция эритроцита сама по себе нарушает структуру мембраны; возможно, что необратимое нарушение развивается во времени. Во всяком случае, гемолиз наступает после того, как мембрана сферокита претерпевает дополнительную деформацию растяжения не более чем на 8% [387].

Гемолизирующие воздействия «аддитивны» в том смысле, что любое из них уменьшает стойкость мембраны эритроцита по отношению к другим. Это открывает возможность изучать эффекты тепловых и химических воздействий методами, разработанными для исследований сдвигового гемолиза.

19.2. Сдвиговый гемолиз

Мерой гемолиза служит содержание гемоглобина в плазме или растворе, несущем эритроциты, отнесенное к полному содержанию гемоглобина в смеси. Гемолиз может происходить и без нарушения целостности мембраны при осмотическом замещении содержимого эритроцита другой жидкостью. Механические факторы, участвующие в процессах сдвигового гемолиза, многочисленны. Главные из них: средние сдвиговые напряжения в потоке крови, турбулентность, кавитация, ультразвуковые колебания, микродвижения эритроцитов, приводящие к соприкосновению с чужеродными телами.

19.2.1. Зависимость от напряжений сдвига

В условиях сдвигового течения крови в зазоре ротационного вискозиметра происходят эффекты различной физической природы: при кратковременной работе в области низких напряжений сдвига гемолиз связан с взаимодействием эритроцитов и стенок прибора, а при длительных опытах в области высоких напряжений сдвига гемолиз вызывается их действием в объеме крови. При обработке результатов уровень гемолиза для опыта данной длительности (фиксируемый оптическими методами) рассматривается как функция скорости сдвига и удельной (на единицу объема крови) поверхности контакта крови со стенками прибора. Предполагается, что степень значимости этих аргументов характеризует и роль соответствующих процессов [405].

На рис. 19.1 представлена типичная зависимость степени гемолиза от сдвиговых напряжений в зазоре прибора. Началу гемолиза соответствует пороговое сдвиговое напряжение $\approx 150 \text{ Н/м}^2$. Величина этого порога не зависит от показателя гематокрита и от вязкости плазмы. Крутизна кривой может изменяться: например, введение в плазму больших количеств альбумина несколько снижает уровень гемолиза.

Аналогичные эксперименты были поставлены в приборах с соосными цилиндрами и в приборах типа «конус-плоскость», а также в капиллярных вискозиметрах. Рабочий зазор прибора составлял в этих опытах от 100 мкм до нескольких миллиметров. Были предприняты и эксперименты на геморезистометре Флейша, в котором кровь помещается в зазор между ротором, имеющим вид куба со сглаженными ребрами и цилиндрическим стаканом. Чтобы избавиться от влияния чужеродной поверхности, в качестве теста использовали инъекцию струи крови в кровь и возбуждение ультразвуковых колебаний. Ультразвуковые и инъекционные методы подтвердили существование пороговых для гемолиза напряжений, которые уменьшаются с ростом температуры.

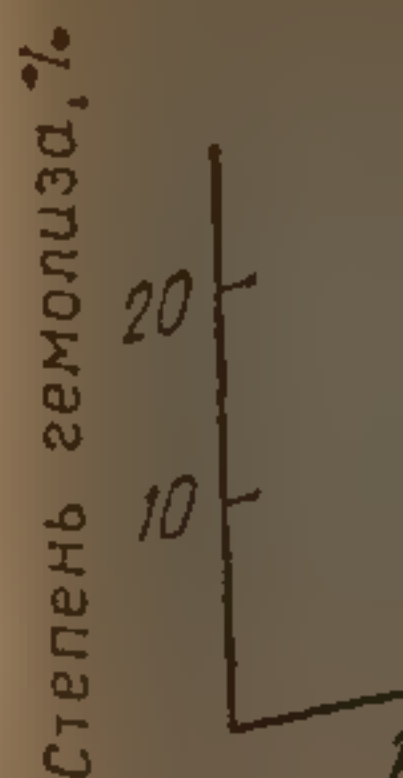


Рис. 19.1. С — нормаль

Рис. 19.2. 1 — область

Для
жение т
тах τ ве
 10^{-5} с). И
 $t \rightarrow \infty$ и с
с данны
ские оце
мембран
критери
Согласн
19.2).

Эксп
режима
среднее
считать
тельным
Теор
ского п
тически
разруш
в котор
в пото
«реоло
рой дол
При
отноше

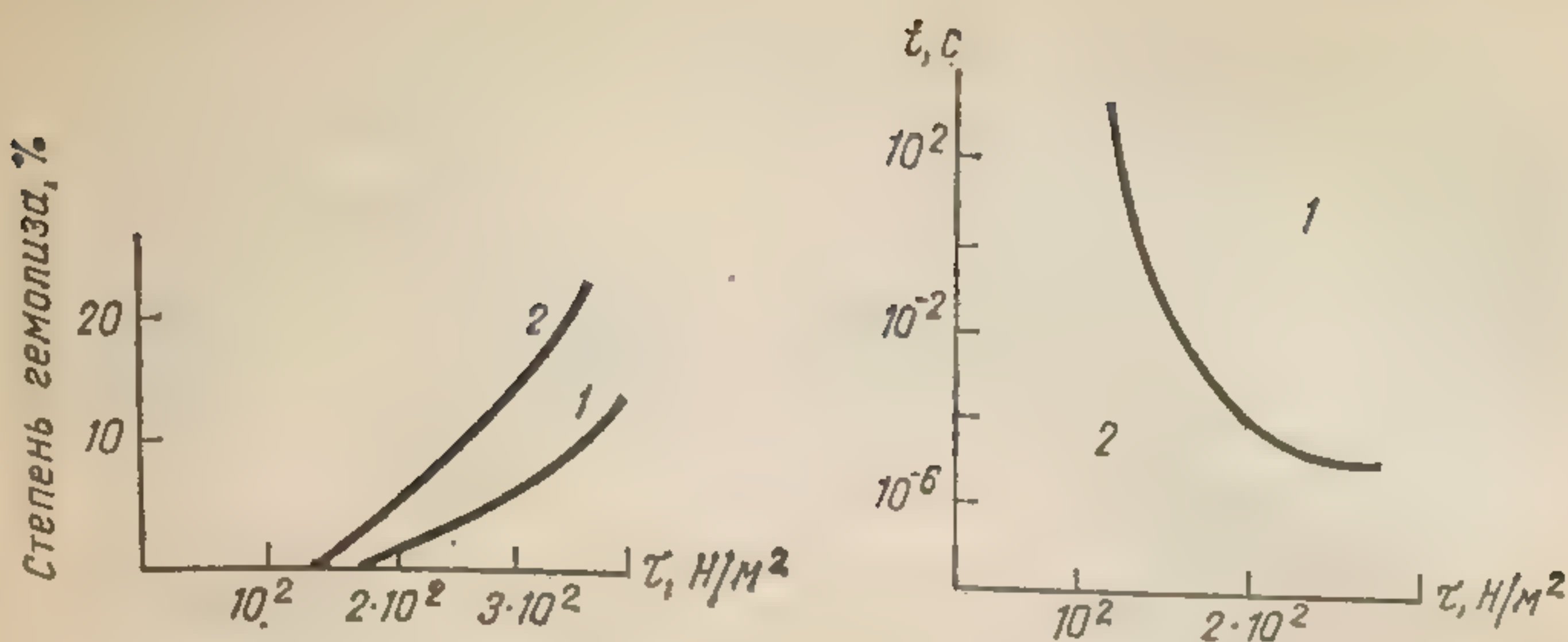


Рис. 19.1. Сдвиговый гемолиз в ротационном приборе [405]:
1 — нормальная кровь; 2 — кровь с увеличенной за счет добавки альбумина вязкостью.

Рис. 19.2. Порог сдвигового гемолиза.
1 — область сдвигового гемолиза; 2 — область пристенного гемолиза [405].

Для травмы существенны два параметра: сдвиговое напряжение τ и время его действия t [405]. В струйных экспериментах τ велико, тогда как время t мало (по оценкам — порядка 10^{-5} с). Истинный порог гемолиза в объеме соответствует $t \rightarrow \infty$ и составляет $(1,5 \div 2,5) \cdot 10^2$ Н/м². Этот вывод согласуется с данными опытов по всем названным методикам. Теоретические оценки [494] подтверждают, что вязко-упругие свойства мембраны эритроцита должны привести к гемолизу в объеме, критерий которого выражается неравенством $\tau t > (\tau t)_{crit}$. Согласно экспериментам, $(\tau t)_{crit} \approx 0,01$ Н·с/м² (см. рис. 19.2).

Эксперименты в ламинарном и заведомо турбулентном режимах дают одинаковые результаты, если под τ понимать среднее значение напряжения сдвига. Это дает основание не считать турбулентные пульсации существенным самостоятельным фактором.

Теоретических исследований гемолиза, как макроскопического процесса изменения структуры в сплошной среде, практически нет. Микрореологические исследования, посвященные разрушению отдельных эритроцитов, а также опытные данные, в которых связан уровень гемолиза и общее рассеяние энергии в потоке [182], по-видимому, могут быть положены в основу «реологической» теории гемолиза, главным элементом которой должно быть уравнение кинетики.

Примером такого уравнения служит полуэмпирическое соотношение [176]:

$$\frac{d}{dt} \text{Hb} = A \frac{H^2}{1-H} \left(\dot{\gamma}_w \right)^2 \left(\frac{t}{t_*} \right) (1 - e^{-t/t_*})$$

где A , t_* — эмпирические коэффициенты, dHb/dt — скорость гемолиза в % за единицу времени, γ_w — скорость сдвига у стенки.

Гемолиз в покое крови резко увеличивается при субатмосферном давлении, когда возникают газовые пузырьки. В физиологическом диапазоне и для условий экстракорпорального кровообращения кавитационный гемолиз мал, если только газовые пузырьки не созданы в крови искусственно (см. [182, 600]).

Для сдвигового гемолиза важно, видимо, не само присутствие газа, а характер движения пузырьков, быть может, даже внутриэритроцитарных.

19.2.2. Микрореологические исследования

При помощи сканирующего электронного микроскопа установлено (см. [169, 556]), что в сдвиговом потоке некоторые эритроциты имеют гантелеобразную форму. Видны были также фрагменты эритроцитов.

Фрагментация эритроцитов в объеме внешне сходна с распадом капель.

Процессы вблизи стенок прибора развиваются совершенно иначе, нежели в объеме [176, 178, 443, 556]. Во время флуктуационного блуждания эритроцит приходит в соприкосновение со стенкой и прилипает к ней. Затем гидродинамические силы отделяют тело эритроцита от стенки, причем часть мембраны превращается в тяж, прикрепленный к поверхности и впоследствии разрушающийся. После разрыва тяжа эритроцит приобретает несколько искаженную форму (см. раздел 4.2 и [176, 178]). Усилие, необходимое для разрыва тяжа, намного меньше усилия, разрушающего эритроцит. Травма эритроцитов на стенке происходит при низких напряжениях сдвига в потоке. Частота столкновений эритроцитов со стенкой растет за счет увеличения скорости сдвига при наличии неровностей на поверхности. Интенсивность прилипания эритроцитов, как и тромбоцитов, зависит от наличия белкового слоя на поверхности. Таким образом, интенсивность гемолиза на поверхности зависит от всего течения в целом, поскольку именно оно определяет касательные напряжения у стенки, а также — уровень флуктуаций эритроцитов. Данные об усиленной за счет флуктуаций диффузии неповрежденных эритроцитов к стенке, а поврежденных — от стенки вместе с данными о структуре течения крови (в частности, о пристенном слое) должны учитываться в математических моделях гемолиза при сдвиговом течении [382].

Микрофльтрация суспензий эритроцитов также используется для изучения их механической прочности [177]. Основные результаты сводятся к установлению зависимости степени

гемолиза
Рассматр
входа в м
натяжени
ном нагр
другими
 $\sim 2 \cdot 10^{-3}$
удлинен
мембран
обусловл
трационн
ческой с

19.2.3. О

Нарушен
возникаю
Приближ
крытии
сдвига д
шариков
мени его
ными вы
панов «г
занижен
сутствую
жение н
бывания
сочетает
ся сдви
цит пре
гемолиз
булентн
работу.
элемент
ния) ус
внутриа
сы апп
и т. п.
Чтоб
пользу

19.3. Т

Тромбо
действи
(у теле

гемолиза от приложенного перепада давления и размера пор. Рассматривая процесс входа эритроцита в пору как аналог входа в микропипетку, можно найти разрушающее продольное натяжение мембраны. Оно составляет — при кратковременном нагружении — $\sim 0,03$ Н/м, что совпадает с измерениями другими способами. При длительном нагружении натяжение $\sim 2 \cdot 10^{-3}$ Н/м достаточно для фрагментации предварительно удлинённого эритроцита. Медленные необратимые изменения мембраны, влияющие на время жизни эритроцита, частично обусловлены механическими факторами, однако такая фильтрационная модель вряд ли адекватна какой-либо физиологической ситуации (см. дискуссию по статье [177]).

19.2.3. О гемолизе в искусственных системах

Нарушения кровотока, достаточные для повышения гемолиза, возникают, например, при имплантации протезов клапанов [504]. Приближенные теоретические оценки предсказывают при открытии клапана кратковременное повышение напряжений сдвига до $10^3 \div 10^4$ Н/м² (в дисковом протезе меньше, чем в шариковом). Сопоставление этих уровней напряжения и времени его действия с исследованиями гемолиза, представленными выше, показывает, что существующие конструкции клапанов «попадают в опасную зону» (расчет дает, видимо, даже занижение напряжений в 2—4 раза). Данные на этот счет отсутствуют, но известно, что вблизи клапана сдвиговое напряжение на стенке аорты $\tau_w > 10^2$ Н/м². Кратковременность пребывания эритроцитов в области высоких скоростей сдвига сочетается с частотой этих ситуаций: эритроциты подвергаются сдвигу каждые 10—60 с, т. е. за время своей жизни эритроцит претерпевает $\sim 3 \cdot 10^5$ циклов нагружения. Вероятность гемолиза возрастает вследствие регургитации клапана и турбулентности, которая практически всегда сопровождает его работу. Возможно, что неровность поверхности запирающего элемента (исходная или из-за начавшегося тромбообразования) усиливает гемолиз. Значительный гемолиз вызывают внутриаортальные и экстракорпоральные устройства — насосы аппаратов искусственного кровообращения, оксигенаторы и т. п.

Чтобы удерживать гемолиз в допустимых пределах используют в основном только технические средства.

19.3. Травма тромбоцитов

Тромбоциты чрезвычайно чувствительны к механическим воздействиям [556]. При использовании протеза левого желудочка (у телят), например, они быстро начинают исчезать из кро-

веносного русла, так что их числовая концентрация падает на десятки процентов.

Опыты на ротационном вискозиметре [556] показывают, что пороговые (разрушающие тромбоциты) сдвиговые напряжения составляют не более $10-15 \text{ Н/м}^2$ в ламинарном и турбулентном режимах. Как и для эритроцитов, важна продолжительность механической нагрузки: если она мала, то порог возрастает (см. [591], стр. 138). Во время нагрузки тромбоциты выделяют из своего содержимого ряд веществ и возможно, что этим (наряду с изменением свойств мембраны) объясняется увеличение агрегационной способности травмированных тромбоцитов.

Количественное исследование механической травмы тромбоцитов намного сложнее, чем травмы эритроцитов. Как правило, уровень травмы тромбоцитов определяется косвенно, например, по степени агрегации, по скорости секвестрации клеток при перфузии организма «травмированной кровью» и т. д. Прямое измерение скорости освобождения АДФ, серотонина и других веществ, и, тем более, электронно-микроскопические наблюдения тромбоцитарной мембраны весьма малочисленны. В связи с этим затруднительно различить тромбоциты, претерпевшие необратимые изменения, и тромбоциты, способные через некоторое время к полному восстановлению функции.

Механизм травмы тромбоцита в потоке изучен недостаточно. Известно по существу лишь то, что в нем участвуют сдвиговые напряжения, действующие в ламинарном потоке, а также мелкомасштабные турбулентные пульсации; по-видимому, может влиять (через эффект флуктуаций) и присутствие эритроцитов. Гидростатическое давление тоже может иногда оказывать влияние, но только при течении через искусственные системы, где возможны кавитационные явления.

Влияние чужеродных поверхностей для тромбоцитов исключительно велико. Изучение пристенной травмы в связи с образованием пристенных тромбов [178] привело к постановке многочисленных модельных экспериментов (см. разделы 17, 18), в результате которых удалось установить и охарактеризовать количественно влияние потока на скорость роста тромба и условия его срыва. Попутно выяснилось, что при интерпретации таких данных нужно считаться с малозначимыми, на первый взгляд, обстоятельствами. Например, при изучении депозиции тромбоцитов испытываемую поверхность обычно смачивают солевым раствором. Оказалось, что это увеличивает время, необходимое для начала процесса, на несколько секунд [178].

20. ИЗМЕНЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ И МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ *

20.1. Клинические наблюдения и данные экспериментальной патологии

Материал, представленный ниже, распределен по отдельным нозологическим единицам. Он касается только изменений реологических свойств крови при патологическом состоянии, но не может служить достаточно полным описанием механизма развития данного расстройства. Основная цель изложения состоит в выделении общих реологических закономерностей для различных патологических состояний. Данные получены различными методами, что не позволяет однозначно охарактеризовать количественную сторону изменений. Эта задача станет разрешимой по мере развития стандартизированных методик и создания типовой аппаратуры.

20.1.1. Поражение стенки магистральных сосудов

Исследование, предпринятое при атеросклеротических процессах, облитерирующем тромбангиозе магистральных артерий и венозных тромбозах в условиях высокой скорости сдвига (капиллярные вискозиметры), выявило не более чем 10% -ные отличия вязкости крови у больных по сравнению с нормой. Зато в диапазоне малых скоростей сдвига, воспроизводимых ротационным вискозиметром, обнаружено достоверное повышение вязкости крови [250, 251].

Разделение больных с перемежающейся хромотой на две группы по величине вязкости крови выявило четкие различия: в группе с высокой вязкостью крови среднее расстояние, на которое больной мог пройти без боли, составляло 120 м — в 2,5 раз меньше, чем в группе с меньшей вязкостью [264]. Отмечены худшие результаты лечения у тех больных, у которых перед операцией на стенозированном сосуде была более высокая вязкость крови [262, 264]. Ухудшение клинического состояния сопровождается регулярным увеличением вязкости крови и коррелирующим с ним повышением содержания в крови фибриногена [264]. Вязкость плазмы также повышена, концентрация глобулинов увеличена, показатель гематокрита часто снижен [214, 567]. Выявлено изменение липидного состава

* Раздел написан при участии И. В. Потаповой.

ва эритроцитов и снижение их деформируемости, слабо коррелирующее с повышением вязкости [261, 263]. Предельное напряжение сдвига для крови у больных в среднем на 50% больше, чем у здоровых людей [262].

Усиленная агрегация эритроцитов у 80% больных с тромбоэмболическими поражениями магистральных сосудов выявлена методом микроскопии разбавленной крови [132], а также тем, что индекс «агрегируемости» эритроцитов (см. раздел 8), вычисляемый из вискозиметрических данных, у этих больных оказался на 20% выше, чем у здоровых [483].

Сопоставление результатов прямого микроскопического исследования кровообращения по сосудам соединительной оболочки глазного яблока (бульбарной конъюнктивы) с показателем СОЭ у больных с перемежающейся хромотой не всегда выявляло четкую корреляцию: внутрисосудистая агрегация эритроцитов могла быть повышенной при нормальной величине СОЭ [614].

Представленные данные согласуются с результатами исследований в условиях экспериментальной патологии. Доказано образование в капиллярах и венах брыжейки тонкой кишки и скелетной мышцы у крысы, кролика и кошек округлых или овальных конгломератов эритроцитов при окклюзии магистральных кровеносных сосудов этих зон [40, 72]. Сформировавшиеся агрегаты закупоривали просвет венул, как бы блокируя и без того уменьшенный отток крови из микроциркуляторного русла.

20.1.2. Ишемическая болезнь сердца

Повышенную вязкость крови при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда выявляли неоднократно [7, 15, 108]. В первые сутки после инфаркта обнаружено повышение вязкости как при низких, так и при высоких скоростях сдвига. Это повышение коррелирует со степенью сердечной недостаточности и возрастанием содержания фибриногена в крови [7].

В первые 3 дня вязкость увеличивается на фоне высокого показателя гематокрита. Затем показатель гематокрита снижался, а вязкость оставалась высокой. На этом этапе была выявлена корреляция увеличения вязкости крови с увеличением вязкости плазмы и усиленной агрегацией эритроцитов. За двухнедельный период неосложненного течения инфаркта при постельном режиме у больных происходит снижение вязкости плазмы и общего периферического сопротивления кровообращения (R), вычисляемого как отношение системного артериального давления к сердечному выбросу. Подстановка измеренных величин R , η в формулу Пуазейля $R \sim \eta/R_w^4$ позволяет получить важную для клиники оценку повышения эффективного сосудистого просвета R_w . Это повышение, по видимому, характеризует клиническую фазу ликвидации кардиогенной рефлекторной вазоконстрикции при инфаркте [16].

Отмечено [214, 216, 359], что при очень высокой вязкости чаще регистрируется осложненное течение заболевания (шок,

тромбоэмболия, левожелудочковая недостаточность). Это совпадает с тем, что степень застойной сердечной недостаточности коррелирует с повышением вязкости крови, усилением агрегации эритроцитов и увеличением содержания фибриногена [6, 8, 82]. Хотя достоверная корреляция обнаруживается только начиная с 7-го дня от начала заболевания [201], в целом раннее повышение синтеза фибриногена вообще характерно для ишемической болезни сердца [16].

Обследование смешанной группы испытуемых, в число которых входили больные с приступами стенокардии, лица, перенесшие инфаркт в прошлом, а также практически здоровые, показало, что существует достоверная отрицательная корреляция между вязкостью крови и параметрами мощности сердца при работе испытуемых на велоэргометре [254].

Усиление агрегации эритроцитов, образование больших по размерам, трудно разрушаемых агрегатов обнаружено методом микроскопии конъюнктивы глазного яблока при остром инфаркте миокарда [180], а особенно — при осложненном [90]. Электронной микроскопией выявлены изменения поверхности эритроцитов в первый период инфаркта, в группе же здоровых испытуемых подобных изменений не наблюдалось [180].

При выраженном гиподинамическом синдроме и застойной сердечной недостаточности агрегация эритроцитов увеличивается сильнее, чем при инфарктах с отсутствием нарушений кровообращения [82]. У больных с инфарктом агрегация эритроцитов в сильно разбавленной крови *in vitro* была более быстрой и более интенсивной, чем у больных с хронической коронарной недостаточностью, проявившейся стенокардией [7]. ζ -потенциал эритроцитов при ишемической болезни сердца [82] снижен без заметных изменений их деформируемости.

У кроликов с экспериментальным коронарным атеросклерозом внутрисосудистую агрегацию вызывали внутривенной инъекцией декстрана-150 и наблюдали ее в сосудах сальника [172]. В ответ на инъекцию развивались электрокардиографические признаки ишемии миокарда, гистологически был выявлен множественный некроз мелких участков сердечной мышцы, конгломераты эритроцитов обнаружены даже в мелких сосудах. То же наблюдалось на изолированном сердце кошек. Связь возникновения экспериментальных некрозов миокарда с агрегацией эритроцитов обнаруживалась также и в опытах на собаках [418].

20.1.3. Гипертоническая болезнь

Измерение вязкости крови в ротационном вискозиметре, когда $\dot{\gamma} = 0,05 \div 208 \text{ с}^{-1}$, выявило [214], что при гипертонии более значительное увеличение вязкости крови и увеличение показателя гематокрита происходит при существенном повышении

активности ренина. Высокую вязкость крови обнаружили также [565] при ранних формах юношеской гипертонии.

Методом фильтрации через микропористые сита обнаружено [214], что при гипертонии сильно снижается деформируемость эритроцитов. Это совпадает [251, 252] с увеличением коэффициента T из формулы (6.3), отражающего деформируемость и вычисляемого вискозиметрически.

Одинаковое усиление агрегации эритроцитов в пробах крови обнаружено как у больных гипертонической формой гломерулонефрита, так и у больных со стойким повышением давления, но без нарушения функции почек. При гипертонии методом прямой микроскопии бульбарной конъюнктивы удается выявить агрегацию эритроцитов в 96% случаев, сравнительно с 67% у здоровых лиц [356].

20.1.4. Сахарный диабет

При диабете обнаруживается (хотя и не всеми авторами) повышение вязкости плазмы, а повышение вязкости крови коррелирует с содержанием в плазме α_2 - и β -глобулинов [541] и чаще было незначительным [588]. Повышенная вязкость крови характеризовала именно весьма тяжелое клиническое состояние, выход из этого состояния совпадал с уменьшением вязкости [541]. При недлительно существовавшем диабете обнаружены нормальные величины вязкости [257]. Более высокие значения вязкости характерны для ранних форм диабета, осложненных нарушением зрения (микроретинопатией). Отмечена связь сниженной деформируемости эритроцитов с быстротой развития ангиопатий [588], отсутствие корреляции деформируемости с содержанием фибриногена при нормальных и наличие ее при повышенных величинах C_f [391].

У больных диабетом [257] при нормальных величинах артериального давления внутрисосудистая агрегация эритроцитов в оболочке глазного яблока выражена более резко, чем в норме, особенно у молодых пациентов. Удастся обнаружить корреляцию между степенью агрегации и величинами вязкости плазмы, упругости тромбов, концентрации в крови фибриногена и СОЭ [355]. Сдвиговая прочность агрегатов существенно выше у больных диабетом. Этот признак «патологической» агрегации не зависел от уровня компенсации расстройств обмена веществ в организме [588].

20.1.5. Макроглобулинемия, миеломная болезнь

Многие авторы отмечают повышение вязкости крови при макроглобулинемии [214, 422, 545], но есть сообщения и о ее неизменности либо уменьшении из-за более значительного снижения показателя гематокрита [511].

При $\dot{\gamma} = 0.2 \text{ с}^{-1}$ повышенную вязкость крови зарегистрировали у 91% больных, а плазмы — только у 75%. В каждой группе больных вязкость крови повышалась пропорционально логарифму концентрации Ig и сильнее всего при IgM-глобулинемии [421]. При всех измеренных концентрациях логарифмической вязкости крови η/η_0 был пропорционален величине показателя H . Удовлетворительная аппроксимация связи вискозиметрических результатов с изменениями H и C_{Ig} при IgM-глобулинемии выражается уравнением $\lg(\eta/\eta_0) = 0,1710 + 0,1005 C_{Ig} + 0,9 H$ [422].

Установлено, что наименьшее напряжение сдвига, необходимое для полной дезагрегации эритроцитов в крови больных, помещенной в прозрачный вискозиметр, было повышено в 4 раза и в большинстве случаев коррелировало с повышенной концентрацией IgA и IgM, но не IgG [587]. Вместе с тем свойства эритроцитов при макроглобулинемии существенно едва ли меняются. При помещении эритроцитов больного в совместимую плазму здорового человека эритроциты не образуют патологических агрегатов [424].

В реологическом плане сходное с макроглобулинемией состояние возникает при так называемой холодовой гемоагглютинации (ср. стр. 53). Показано, что при охлаждении крови до 32°C у больного с этой формой патологии резко усиливается агрегация эритроцитов, целиком в данном случае ответственная за чрезмерное повышение вязкости крови [315].

Реологические исследования крови при экспериментальной макроглобулинемии проводили редко. Известно, что при введении здоровым кроликам глобулина мнеломы под микроскопом наблюдалась агрегация эритроцитов и значительные расстройства микроциркуляции [424].

20.1.6. Заболевания системы крови

В эксперименте на животных большое повышение показателя H приводит к недостаточности периферического кровоснабжения: большое повышение вязкости не может компенсироваться увеличенной способностью крови к обратимому приращению кислорода (см. обзор [492]). При умеренных анемиках, возникающих из-за перераспределения крови, или при существенном уменьшении H тотчас после массивной кровопотери или гемодилюции вязкость крови снижается в клинике так же, как в соответствующих экспериментах (раздел 16. 2).

Если при анемии существенно меняются механические свойства эритроцитов, то оценка «общей» вязкости крови может оказаться недостаточной. При вторичных уменьшениях количества эритроцитов, например на фоне макроглобулинемии, в ряде случаев регистрируются, как было показано

в разделе 20.1.5, даже нормальные величины асимптотической вязкости крови. Это происходит из-за того, что эффект уменьшения концентрации эритроцитов в крови не выявляется при одновременном усилении их агрегируемости или ослаблении их деформируемости. Исследование механических свойств крови в таких ситуациях необходимо дополнять в лаборатории поочередной стандартизацией ее фракционного состава. Это позволяет выявить микрореологический механизм изменений или неизменности суммарного показателя вязкости. Несколько клинически важных форм патологии крови проанализировано при соблюдении этих принципов.

У больных с истинной полицитемией при среднем показателе гематокрита $H=57\%$ обнаружено легкое повышение вязкости плазмы, неизменность или даже небольшое ослабление агрегационных свойств эритроцитов и заметное (более чем на 20%) уменьшение их деформируемости. Увеличение вязкости крови на 60—70% при этом обуславливается, главным образом, прямым влиянием увеличения концентрации эритроцитов [215].

У больных с анемиями, обусловленными наследственными дефектами гемоглобина и нарушениями метаболизма в эритроцитах, регистрируются существенные ослабления их деформируемости. При серповидно-клеточной анемии [214, 216] дезоксигенация крови сопровождается небольшим повышением вязкости при $\dot{\gamma}=0,5 \text{ с}^{-1}$ и существенным — при $\dot{\gamma}=208 \text{ с}^{-1}$. На основании измерений скорости фильтрации эритроцитов через микропористые сита можно утверждать, что дезоксигенация крови при этом заболевании вызывает резкое увеличение жесткости эритроцитов, немного повышенной даже при 100%-ном насыщении крови кислородом [215]. Агрегация эритроцитов оказывается мало измененной, скорее даже ослабленной, при небольших величинах $\dot{\gamma}$ [215]. Ослабление фильтруемости эритроцитов при серповидно-клеточной анемии подтверждено во многих работах, и это же обнаружено при наследственном сфероцитозе [170]. «Перекрестная» вискозиметрия серповидных эритроцитов в нормальной плазме донора показала, что вязкость крови при высокой скорости сдвига всегда повышена, если в суспензии имеются серповидные клетки [208, 523, 524].

В прозрачном вискозиметре [141] при серповидно-клеточной анемии 60—80% эритроцитов, подвергаемых стандартным сдвиговым напряжениям, не развивают характерной для нормальных эритроцитов деформации. При сфероцитозе обнаружено 10—30% таких «жестких» клеток, а при гемолитических анемиях (наследственное нарушение ферментов гликолиза в эритроцитах и антиэритроцитарная аутоиммунизация) деформируемость эритроцитов оказалась нормальной. При ге-

молитиче
купоросо
ви измен
дельное
В эк
от норма
ты не пр
собак. Э
никновен

20.1.7. 30

Измерен
метрии и
что у бол
сти агре
здоровых
ванным
тель кор
рацией м
вообще с
нического

Усиле
цирован
модиаля
[251]. Бы
ходят су
лых и кр
(раздел
больных
торых по
раметра
свойств
успешно
транспл
вождали
[251].

В эк
лярного
шение в
почечно

20.1.8.

В соотв
венного
у больн

молитических анемиях, сопровождающих отравления медным купоросом или уксусной эссенцией кессоновская вязкость крови изменяется несущественно, но заметно повышается предельное напряжение сдвига [113].

В экспериментах на животных показано, что в отличие от нормальных эритроцитов человека серповидные эритроциты не проходят по микроскопируемым капиллярам брыжейки собак. Этим подтверждается реологический механизм возникновения серповидно-клеточных «кризисов» [183].

20.1.7. Заболевания почек

Измерения, проведенные фотометрическим методом силлектрометрии и микроскопией сильно разбавленной крови выявили, что у больных с почечной недостаточностью показатель скорости агрегации эритроцитов в среднем в 2 раза больше, чем у здоровых людей или у контрольных больных с компенсированным хроническим гломерулонефритом [86]. Этот показатель коррелировал с концентрацией фибриногена; с концентрацией мочевины и креатинита корреляция недостоверна, но вообще он часто изменялся в соответствии с изменением клинического состояния больных.

Усиление агрегации эритроцитов по показателю модифицированной СОЭ при уремическом состоянии, требующем гемодиализа или пересадки почки, наблюдали и другие авторы [251]. Было показано, что при угнетении функции почек происходят существенные изменения реологических параметров белых и красных тромбов, полученных в модельных условиях (раздел 17), хотя по суммарной свертываемости кровь этих больных не отличалась от крови тех почечных больных, у которых почечная функция сохранялась (см. [251]). По этим параметрам, свидетельствующим о сохранении или о нарушении свойств белков системы фибриногена, удалось прогнозировать успешность хирургических операций по пересадке почечных трансплантатов. Реакции отторжения трансплантатов сопровождалась теми же изменениями, что и тяжелая уремия [251].

В экспериментах на кроликах с вливанием высокомолекулярного декстрана усиление агрегации эритроцитов и повышение вязкости плазмы сопровождалось также и ослаблением почечной функции [472].

20.1.8. Шок и коллапс

В соответствии со схемой [313] через 12—18 ч после существенного ожогового повреждения ткани или после иной травмы у больных регистрируется (особенно при малой скорости

сдвига) повышение вязкости крови, концентрации фибриногена и глобулинов, показателя гематокрита. В последующий период развивается анемия, при которой вязкость крови, по-видимому, понижается, а спустя 7—11 дней вновь повышается, но уже независимо от показателя гематокрита.

Имеются и такие данные, согласно которым при гиповолемических формах коллапса индекс сосудистой проводимости R/η повышен из-за снижения вязкости, тогда как при сепсисе недостаточность кровообращения характеризуется его понижением. Показано, что при некоторых тяжелых отравлениях, например, уксусной эссенцией существенно нарастает предельное напряжение сдвига для крови, но относительно мало меняется ее кессоновская вязкость [111].

Установлено, что при экспериментальном травматическом шоке у белых крыс ослаблено электростатическое отталкивание, усилена агрегация эритроцитов и уменьшена суспензионная стабильность крови [24]. У кошек травматический шок сопровождался выраженной гемодилюцией, при которой показатель гематокрита от 43% снижается до 33%. В этих опытах, несмотря на уменьшение концентрации эритроцитов, вязкость при умеренных скоростях сдвига ($10-15 \text{ с}^{-1}$, капиллярный вискозиметр) возрастала в среднем на 11% от исходной (до шока) величины $3,4 \cdot 10^{-3} \text{ Па} \cdot \text{с}$. Наблюдалось усиление агрегации всех форменных элементов крови [10] (см. также [111]).

20.1.9. Заболевания нервной системы

Известно, что реакции перераспределения крови с опорожнением кровяных депо и повышением показателя гематокрита в ответ на нервно-психические воздействия существенно усиливаются при неврозах («стресс-полицитемии»). Выявлена повышенная величина вязкости у больных с депрессией и шизофренией, причем показатель агрегации эритроцитов (рассчитываемый по величине модифицированной СОЭ) у больных мужчин оказался достоверно выше при шизофрении, чем при депрессиях [251]. Описана больная истерией [392], у которой приступу заболевания закономерно предшествовало усиление агрегации эритроцитов, наблюдаемое в соединительной оболочке глазного яблока.

У больных полиомиелиитом при микроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы выявлены [392] большие трудно разрушаемые агрегаты эритроцитов, которые могут вызвать «закупорку» артериол. Степень нарушения микроциркуляции была пропорциональна степени вовлечения отделов центральной нервной системы в патологический процесс.

Имеются сообщения, что геморрагический инфаркт сосудов мозга сопровождается повышением вязкости крови и гиперфибриногенемией.

В экспериментах на собаках наблюдали [588] неврологические симптомы при повышении вязкости крови и усилении агрегации эритроцитов в ответ на вливание высокомолекуляр-

ного декстрана. У мышей и обезьян, зараженных вирусом полиомиелита, степень агрегации эритроцитов возрастала, но менее интенсивно, чем у больных полиомиелитом людей [392].

20.1.10. Другие патологические состояния

При карциноме желудка наблюдается увеличенная вязкость плазмы и усиленная агрегация эритроцитов на фоне сниженного показателя гематокрита, так что асимптомическая вязкость крови мало отличается от нормы [214]. Больные с метастазирующей меланомой также характеризуются изменением многих микрореологических оценок при неопределенности средних измерений показателя гематокрита и вязкости цельной крови [251]. Известны отдельные сообщения о том, что сходное сочетание показателей характеризует ревматические поражения суставов.

Описано повышение вязкости крови и изменение формы эритроцитов на фоне введения ионных рентгеноконтрастных веществ. Эти эффекты связаны с высокой осмолярностью вводимых веществ и могут быть воспроизведены инъекцией гипертонического раствора хлористого натрия. Основным микрореологическим изменением является уменьшение деформируемости эритроцитов [149].

По реологии крови в связи с хирургическими операциями в литературе приводились противоречивые сведения. Со старыми данными о гиперфибриногенемии и высокой вязкости крови в «нормальном» послеоперационном периоде совпадают новые результаты измерений вязкости и агрегации при сложных длительных операциях с искусственным кровообращением у больных с пороками сердца [99]. Вместе с тем при серьезных ортопедо-травматологических операциях выявлено [2], что во время операций асимптомическая вязкость крови, как и показатель гематокрита, снижается в первый операционный день, а затем нормализуется. Вероятно, различие объясняется особенностями не только патологии, но и анестезиологического ведения больных, адекватным выбором и применением плазмозаменителей и т. п. Авторы последних исследований считают вызываемое этим снижение вязкости крови при операциях благоприятствующим течению послеоперационного периода. Это соответствует данным о зависимости частоты послеоперационного тромбоза глубоких вен конечностей от вязкости крови при операции: у больных с высокой исходной вязкостью вероятность тромботических осложнений увеличивается [260—262]. Отмечается, что именно гипотензивный наркоз сопровождается неизменностью показателя гематокрита, снижением фибриногенемии и уменьшением вязкости. Снижение деформируемости эритроцитов в послеоперационном периоде коррелирует с гиперфибриногенемией [266]. Наблюдения на

животных показали, что вязкость крови в течение 2 ч после экспериментальной реанимации повышается, показатель гематокрита в среднем тоже возрастает [28]. Вливание животным плазмы, реомакродекса и полилизина в реанимационном периоде нормализует вязкость при всех значениях скорости сдвига, а полиглюкин такого эффекта не дает [80]. Гипотермия у собак сопровождается существенным снижением вязкости крови, и даже последующее согревание не всегда восстанавливает развившиеся сдвиги. Локальная внутрисосудистая агрегация эритроцитов у мышей и лягушек наблюдалась при обработке их тканей химическим раздражителем, моделирующей тканевые очаговые расстройства [72].

20.2. Лабораторный синдром повышенной вязкости

Материал, представленный в разделе 20.1, подтверждает, что при достаточной выраженности клинической картины всегда регистрируется комбинация всех (или большинства) важнейших реологических параметров: повышение вязкости плазмы и цельной крови, усиление агрегации эритроцитов, ослабление их деформируемости. Эту комбинацию 4 реологических показателей обозначают понятием «синдром повышенной вязкости». Несмотря на то что характерная комбинация изменений реологических свойств крови установлена для большего числа заболеваний, данные о разворачивании изменений в процессе их патогенеза недостаточны. Исключение составляет, пожалуй, представленное выше развитие событий при ожоговом повреждении тканей [313] или внезапных отравлениях [111, 113], когда исследование упрощается внезапным началом болезни на фоне исходного практически здорового состояния. Но даже и в этих случаях на разных фазах заболевания часто регистрируются одновременные и однотипные сдвиги ряда реологических параметров, так что объективное выявление причинно-следственных отношений затруднено.

Авторы, устанавливающие повышение при различных заболеваниях вязкости крови и агрегации эритроцитов, считают эти изменения неблагоприятными, приводящими к ряду клинических осложнений.

Одна из возможных схем такого рода [251, 252] постулирует, что реологические расстройства, а именно усиление агрегации эритроцитов, в причинно-следственной цепи являются первичными. Далее в схеме используются подробно рассматривавшиеся в разделах 18—19 материалы, из которых следует, что усиление при повышении концентрации фибриногена и макроглобулинов агрегации эритроцитов перемещает тромбоциты в потоке крови к стенке сосуда, в зону высокой скорости сдвига. Под влиянием сдвиговых напряжений тромбоциты

поврежда
судов, тр
медленно
ние кони
него — у
не, еще
крови и
В резуль
судов и
ложена
поражен
болезни
в которой
проводя
стройств
такой ва

Пред
ление аг
как след
продукто
регация
Приведе
гистриро
кусствен
«укороче
рой вари
тельную
дущем к

Неко
вания, п
ление де
разии»,
одновремен
криты [2
ний хара
вивающу
увеличен
рименто
но. Отне
жать не
влияние
лельное
ногенем
этой про
чего сле
ем вязко
выбават
яние хи

повреждаются, происходит их депозиция на стенку мелких сосудов, тромбирование капилляров, формирование участков замедленного и остановленного кровотока, локальное повышение концентрации ионов водорода и других веществ, а из-за него — уменьшение деформируемости эритроцитов в этой зоне, еще большие замедления кровотока и повышение вязкости крови и агрегационной способности эритроцитов в этой зоне. В результате развиваются патологические очаги в стенках сосудов и в тканях, вплоть до их некроза. Такая же цепь предложена и применительно к патогенезу тромбоэмболических поражений магистральных сосудов, и к развитию ишемической болезни сердца [132]. Описанные в разделе 20.1 эксперименты, в которых искусственное усиление агрегации эритроцитов сопровождалось появлением нарушений кровоснабжения и расстройством функций исследованных органов, доказывают, что такой вариант правдоподобен.

Предложена и другая схема [90, 392], согласно которой усиление агрегации эритроцитов при инфаркте рассматривается как следствие тканевых факторов повреждения и появления продуктов разрушения тканей. Вслед за этим усиливается агрегация эритроцитов, уменьшается скорость кровотока и т. д. Приведенные в разделе 20.1 эксперименты, в которых зарегистрировано усиление агрегации эритроцитов в ответ на искусственное замедление и остановку кровотока, соответствуют «укороченному», т. е. второму, варианту схемы. Впрочем, второй вариант совместим с первым, т. е. он составляет положительную обратную связь в причинно-следственном кольце, ведущем к необратимому повреждению тканей.

Некоторые авторы обращают особое внимание на заболевания, при которых происходит усиление агрегации и ослабление деформируемости эритроцитов на фоне «белковой дисразии», но отсутствует повышение вязкости цельной крови, и одновременно регистрируется снижение показателя гематокрита [251—253]. Предполагаемая трактовка таких сочетаний характеризует анемию как компенсаторную реакцию, развивающуюся именно в ответ на начавшееся или угрожающее увеличение вязкости как бы с целью его компенсации. Экспериментов, доказывающих, что это возможно, пока не проведено. Отнесение анемии к разряду «компенсаций» может отражать не работу гомеостатического механизма, а угнетающее влияние патологического процесса на систему крови, параллельное с таким, например, которое приводит к гиперфибриногенемии, усилению агрегации эритроцитов и т. п. Анализ этой проблемы требует получения детальных сведений, для чего следует провести эксперименты с длительным изменением вязкости в условиях нормального кровоснабжения органов, вырабатывающих эритроциты, и при этом точно оценить влияние химических и нервно-рефлекторных факторов на гемопо-

эз, с одной стороны, и на белки системы фибриноген — фибрин — с другой. Такие исследования еще предстоят.

Первостепенная патогенетическая роль изменений вязкости крови в клинике заболеваний проявляется наиболее отчетливо при некоторых, в основном редких болезнях, например полицитемии, макроглобулинемии и др. В случаях более распространенных заболеваний изменения вязкости крови не занимают центрального места в развитии патологического состояния, но причастны к генезу его осложнений, поскольку поддерживают гипоперфузию [521]. Существуют и умеренные повышения вязкости и усиления агрегационных свойств эритроцитов, которые, сопутствуя основным проявлениям болезни, едва ли причастны к развитию заметных вредных последствий и исчезают по мере стихания основного процесса. Именно так, например, можно оценить повышение скорости агрегации эритроцитов при неосложненном течении воспаления легких [87] и, вероятно, при многих других весьма распространенных заболеваниях крови. Обобщение этих данных [545] свидетельствует о том, что выделяемый синдром не имеет специфических проявлений, а поэтому его практическая диагностика невозможна без лабораторных исследований.

20.3. Возможности коррекции реологических нарушений

Если увеличение вязкости плазмы и усиление агрегации эритроцитов оказывается «просто» проявлением умеренно повышенной концентрации фибриногена в плазме, то особого лечения оно не требует. По-видимому, для более тяжелого состояния применение лекарственных средств, уменьшающих выработку и содержание в крови фибриногена, можно было бы признать наиболее «патогенетическим» лечебным воздействием. Такие сообщения в литературе имеются (см., например, [251]).

Показано, что повышенная концентрация фибриногена и повышение вязкости крови уменьшаются после применения гиполипемического препарата клофибрата (мисклерона), что дает благоприятный эффект на течение атеросклероза [262, 264]. При сильных болях в конечностях и таких состояниях, как предгангренозные, некоторые авторы пытались [262, 271, 272] с помощью подкожных введений препарата арвин («анкрод» — гликопротеид, выделенный из змеиного яда) снижать содержание фибриногена в плазме и вязкость крови ниже нормы. Эффекта достигали и при этом регистрировали ослабление агрегации эритроцитов и уменьшение СОЭ при сниженной вязкости плазмы. С помощью арвина в не очень тяжелых случаях перемежающейся хромоты доведение уровня фибриногена в плазме до 0,1% также оказывало лечебное действие.

Этот же препарат в экспериментах на кроликах улучшал результаты протезирования сосудов. Животным вживляли пластмассовые протезы диаметром 5 мм в нижнюю полую вену. В контроле через 4 нед функционировали лишь 2 из 15 трансплантатов. В группе животных, у которых с помощью арвина снижали уровень фибриногена на 10—20%, все 15 трансплантатов работали, лучше формировалась псевдоинтима и не наблюдалось осложнений [262, 264].

В качестве медикаментозного средства, увеличивающего деформируемость эритроцитов, был использован [271] пентоксифиллин (3,7 диметил-(5 оксигекс)-ксантин), повышающий содержание АТФ в эритроцитах и ранее применявшийся как вазоактивное вещество. При окклюзионных заболеваниях артерий был обнаружен положительный эффект, как и при применении изоксуприна (дивадилин, дифар, эритро-гидроксифениламин), который снижает выход эритроцитов в кровь, уменьшает выработку фибриногена и расширяет сосуды [255]. Показано, что увеличение деформируемости эритроцитов может быть достигнуто [187] и при введении в организм аминазина и ряда других «антиадгезивных» препаратов (см. ниже). Применение противомаларийного препарата плаквинила (гидроксихлориносульфат) при стенокардии и перемежающейся хромоте выявило уменьшение внутрисосудистой агрегации эритроцитов одновременно с уменьшением числа болевых приступов и другими улучшениями клинической картины заболевания [531]. Попытка воспроизвести антиагрегационное действие плаквинила в опытах на пробах крови дала сомнительные результаты. Выше (разделы 8.3.3 и 17.3.1) приведены данные о препарате рутозид (из группы витамина Р), который оказывает антиагрегационное действие на тромбоциты и эритроциты в пробирочных опытах. Описан ослабляющий агрегацию эритроцитов эффект, полученный на людях при приеме рутозида в капсулах в течение 3 дней [581, 583]. Другой препарат с таким действием создан на основе кстолактона (2 метил-2 тетрабутил-дельтакетолактон) и оказался эффективным [173] в предотвращении агрегации эритроцитов, вызываемой высокомолекулярным декстраном.

Лечебные воздействия гемодилюции, имеющие определенную реологическую специфичность, широко известны и достаточно подробно изложены во многих источниках (см., например [35, 313, 492, 497, 590]).

Помимо реологического (снижения показателя гематокрита и концентрации фибриногена), это воздействие имеет еще и дезинтоксикационный, дегидратационный и ряд других благоприятных эффектов. Литература по этим вопросам постоянно пополняется по мере внедрения в практику новых, все более эффективных плазмозаменителей, изготовленных не только на основе декстранов, но и других веществ.

В настоящее время интенсивно изучается еще один способ воздействия на кровь — применение высокомолекулярных (мол. масса 10^6) полимерных веществ, которые оказывают влияние на микрореологические свойства крови и придают ей слабо выраженную вязко-упругость, будучи химически и осмотически почти нейтральными [20, 323, 325]. К этим веществам относятся полиэтиленоксид («полиокс»), полиакриламид и многие другие, которые способны в чистых жидкостях вызывать эффект Томса — снижение сопротивления в турбулентном потоке (см. стр. 178, 180).

Экспериментально подтверждено, что в турбулентном потоке плазмы и цельной крови при добавлении названных высокополимеров проявляется эффект Томса в обычном виде, — причем для стационарных турбулентных и нестационарных течений [549]. В экспериментах *in vitro* [325] и *in vivo* (при искусственной турбулизации потока в крупной артерии путем окклюзии [449, 450]) зарегистрировано уменьшение характерной частоты турбулентных пульсаций. Возможность управления турбулентностью в крови предлагали использовать, например, для снижения местного сопротивления при подключении аппаратов искусственного кровообращения.

В ламинарном стационарном потоке чистой жидкости по трубе полимерные добавки не дают никакого видимого эффекта. В цельной крови (и вообще в концентрированных взвешях), по-видимому, имеет место аналог эффекта Томса для псевдотурбулентности, т. е. приводящее к снижению сопротивления взаимодействие упругих молекул полимера с мелкомасштабным (флуктуационным) движением эритроцитов. Прямые и косвенные подтверждения этому, представленные в работах [20, 325], состоят в том, что при пульсирующем ламинарном течении крови по жесткой трубке сопротивление снижается, а в опытах *in vivo* зарегистрировано падение артериального давления без видимого изменения кровотока и повышение его скорости при постоянном перфузионном давлении [19, 20, 23]. Падение давления зарегистрировано как побочное явление и в опытах по замещению крови фтороуглеродной эмульсией [20].

Детальный механизм изменения сопротивления сосудистого русла при введении полимера не ясен. Возможно, что существует аналогия между этим явлением и снижением сопротивления, обнаруженным недавно при ламинарной стационарной фильтрации раствора полимера через песчаный фильтр [34].

Введение полимерных добавок изменяет не столько распределение средних скоростей (или напряжений) по сечению сосуда, сколько картину псевдотурбулентных или турбулент-

ных микродвижений, поэтому естественно ожидать, что при этом должны (см. раздел 12) претерпеть изменения не только диффузионные свойства крови, но и массообмен между кровью и сосудистой стенкой. В пользу такого предположения свидетельствует сообщение [136] о снижении депозиции тромбоцитов вдвое в модели стенозированного сосуда при введении в кровь полиакриламида.

В опытах на животных [324, 449, 450] показано, что введение полиакриламида устраняет образование атеросклеротических повреждений стенки при искусственном стенозе сосуда, создающем турбулентность, и холестериновой диеты. Добавление к крови этого полимера уменьшает коэффициент сопротивления в турбулентном режиме. Сопоставляя эти факты, следует считать, что снижение турбулентности или, по крайней мере, регулярных нестационарных возмущений потока действительно задерживает развитие атеросклероза. Природа эффекта, наблюдаемого при введении добавок полимера, видимо, связана с изменением структуры турбулентного течения, проявляющемся в изменении как напряжений, действующих на сосудистую стенку, так и липидного обмена между ней и кровью.

Введение полимерных добавок в кровь позволяет значительно снизить уровень сдвигового гемолиза в насосах роликового типа [323, 325] и, по-видимому, вообще ослабляет механическое повреждение форменных элементов в потоке (см. также [551]). Учитывая одновременное изменение диффузионных процессов в крови, можно предположить, что и на ее свертывание в потоке, по крайней мере, на некоторые из фаз этого процесса, можно влиять полимерными добавками [20].

Эффекты, наблюдаемые при введении полимерных добавок в кровь, очень многообразны, что на самом деле неудивительно, ибо то же самое происходит и с чистыми жидкостями. В частности, полимер может играть роль криофилактика при замораживании эритроцитов, изменять скорость массообмена между плазмой и эритроцитами и т. д. Конечная массовая концентрация полимера в крови (порядка 10^{-5}) в этих случаях соответствует диапазону проявления эффекта Томса в чистых жидкостях.

Химические соединения, дающие эффект Томса в чистых жидкостях, и описанные выше эффекты в крови давно известны в медицине. Низкомолекулярные фракции этих соединений входят в состав детергентов, влияющих (см. раздел 4.2) на мембраны форменных элементов, а высокомолекулярные — в состав косметических средств (в связи с чем и была установлена их нетоксичность). Высокомолекулярные соединения, близкие к полиэтиленоксиду, используются как лекарственное средство против силикоза [89, 325].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В тексте книги обоснована точка зрения, состоящая в том, что полноценная характеристика реологических свойств крови не может быть дана в рамках лишь механики сплошной среды. Это обусловлено не только тем, что кровь является высококонцентрированной суспензией агрегирующих форменных элементов, обладающих вязко-упругими свойствами и находящихся в белково-солевой среде плазмы, содержащей в своем составе ряд макрополимерных веществ. Каким бы сложным ни представлялось поведение крови, взятой в данный момент, оно отнюдь не исчерпывает всего комплекса обстоятельств, действующих на протяжении времени «быстрых» физиологических реакций, возрастного развития или патологического процесса.

Многие химические факторы, действующие в организме, оказывают одновременное и подчас разнонаправленное влияние на все (или почти все) реологические параметры крови через ее микрореологические свойства. Важнейшие из микрореологических свойств крови (агрегация и деформация форменных элементов, взаимодействие их с составляющими плазмы, состояние белков системы фибриногена и зависимость от него других микрореологических явлений) существенно влияют на закономерности массопереноса в такой системе при покое, при течении по естественным и искусственным каналам, в нормальном состоянии и в условиях патологии. Гидродинамические факторы в свою очередь влияют на микрореологические, а через них на — реологические свойства.

* * *

Представленные в главах II—IV материалы о неньютоновости крови и о механизмах неньютоновских свойств до сих пор рассматривались как физические следствия сложности состава крови. Вопрос о связи реологических параметров крови с другими константами гомеостаза в литературе ставился, и теперь необходимо обсудить и эту сторону дела.

Асимптотическая вязкость крови, хотя и воспроизводит, как и микрореологические параметры, определенную околосуточную (циркадную) ритмику [273] (см. также [16, 433, 547]), является достаточно постоянной величиной в ходе нормально-

го индивидуального развития организма от рождения до глубокой старости. Исходя из этого, было постулировано [251—253] существование в организме двух видов «вискорецепторов», разделяющих вязкость крови и деформируемость эритроцитов и обеспечивающих поддержание постоянства вязкости. На этой основе патогенез полицитемии представлен как проявление недостаточности функции рецепторов вида А, а развитие серповидно-клеточной анемии и ряда клеточно-белковых дискразий — как результат недостаточности работы рецепторов вида В. Однако не предлагалось никаких идей о способе рецептирования повышенной вязкости крови и о локализации рецепторов.

Здесь уместно указать на данные [119], полученные при исследовании расширения сосудов в ответ на первичное увеличение кровотока. Гипотетический вискорецептор в принципе мог бы воспринимать сдвиговое напряжение на стенке сосудов. Однако, чтобы получить основание говорить о рефлекторной стимуляции, следовало бы применить классические методы экспериментов с интерорецепцией, как в работах школы В. Н. Черниговского [123]. Пока идея о специализированных рецепторах вязкости не прошла такой экспериментальной проверки, нет и достаточных оснований считать вязкость крови первично регулируемым параметром гомеостаза.

Не существует также однозначного решения вопроса о приспособительном значении агрегации эритроцитов и других микрореологических явлений, приводящих к неньютоновости крови. В этом плане, естественно, привлекательными оказываются, например, давно сложившиеся взгляды, согласно которым агрегация эритроцитов — необходимый этап образования гемостатической пробки при свертывании крови [4, 47, 64]. Однако в данном случае приходится столкнуться с потребностью объяснить слабое развитие агрегации у некоторых животных при хорошей выраженности ее у других видов, не менее высоко развитых. К сожалению, физиология не умеет в лабораторных условиях «включать» или «выключать» процессы агрегации без других, одновременно возникающих, эффектов (например, изменений деформируемости эритроцитов), функционально не менее значимых, чем агрегационный. Поэтому не исключено, что прогресс в решении этого вопроса будет достигнут только после того, как механика с ее аппаратом теоретического анализа даст сведения о возможных следствиях агрегации во всем русле.

В соответствующих главах были представлены соображения относительно условий формирования пристенного слоя в узких трубках. Поскольку оттеснение эритроцитов к оси потока происходит в большей степени при агрегированном состоянии, чем при отсутствии агрегации, сопротивление течению в каналах с характерными размерами 50—200 мкм у агрегиру-

ющей крови должно быть меньше, чем у неагрегирующей. Существуют и противоположные выводы, полученные при анализе патологических состояний и свидетельствующие об ухудшении микроциркуляции при усилении неньютоновости крови.

Постановка вопроса о функциональном значении неньютоновости реологического поведения крови не означает, что обязательно необходимо обосновать целесообразность наделения крови данным качеством. Но и утверждение, что неньютоновость крови есть лишь неизбежный побочный эффект усложнения ее состава, было бы слишком радикальным.

* * *

Во многих разделах книги авторы затрагивали соображения о состоянии и перспективах математического моделирования крови. Фундаментальная проблема гидродинамики кровообращения состоит в получении уравнений, которые бы обладали рядом свойств, а именно:

а) отражали бы известные физические процессы, ответственные за реологические свойства крови (деформируемость, агрегируемость, вращение, ориентация и взаимодействие эритроцитов в потоке);

б) позволили бы осуществить постановку и решение (как в общем виде, так и для конкретных ситуаций, с количественными оценками) частных задач для любых течений, в том числе вискозиметрических, и сопоставить результаты теории с опытами;

в) в частных случаях согласовались бы с предлагавшимися ранее моделями более узкого предназначения.

Для описания крови предложен и использован целый ряд моделей. Уже отмечалось, что при представлении вискозиметрических данных часто используется формула Кессона (см. раздел 6.1.1). Она имеет смысл для стационарных режимов, но не может описывать нестационарные процессы, сопровождающие течение крови в организмах: модель Кессона (как и любая модель с нелинейной вязкостью) предполагает, что изменение структуры мгновенно следует за изменением скорости сдвига. Это предположение непригодно для описания гидродинамических процессов в крови с характерным временем порядка ≤ 1 с. Временные эффекты (отдельно от всех остальных) некоторые авторы [246, 477] предлагали описывать формально моделями вязко-упругих жидкостей, хотя эти эффекты в значительной мере связаны с тиксотропией, а не с истинной упругостью, обеспечиваемой эритроцитарными мембранами.

Для широкого класса реологических моделей, представляемых произвольным соотношением между тензором вязких напряжений, тензором скоростей деформации и их производными любого порядка по времени была доказана [83, 480] невозмож-

ность правильного описания эффекта Фареуса-Линдквиста. В последние годы [76, 91, 147, 236, 318, 428] для описания движения крови предложены модели жидкостей с внутренними степенями свободы (микровращением и микродеформациями). В рамках этих моделей эффект Фареуса-Линдквиста получается при специальном выборе граничных условий для микродвижений [148, 386] без введения главного физического механизма, т. е. пристенного слоя с пониженной вязкостью. Все теоретические исследования подобного рода не содержали физически обоснованных уравнений диффузии эритроцитов; в лучшем случае распределение эритроцитов задавалось или находилось из гипотетических экстремальных принципов [236].

В работах [83, 480] предложена односкоростная математическая модель суспензий с микровращением и микродеформациями, содержащая уравнение диффузии. Анализ уравнений и численные расчеты стационарных течений при надлежаще подобранных коэффициентах переноса показали качественное совпадение с экспериментом, однако при выводе модели были сделаны предположения, неправомерные в рамках использованной теории. Кроме того, эта модель не вполне соответствовала необходимым требованиям, так как в ней отсутствовали параметры, характеризующие агрегационную структуру и эффективные диффузионные свойства крови.

Анализ экспериментальных данных и попыток теоретического их осмысления послужили стимулом для построения новой, более совершенной модели [82, 92, 93]. В ней кровь рассматривается как смесь, состоящая из несжимаемой ньютоновской жидкости и взвешенных твердых или деформируемых частиц, обладающих способностью слипаться в агрегаты. В основе модели лежала идея о необходимости ввести в минимальный набор параметров следующие величины: плотность смеси ρ , гидростатическое давление смеси в целом, объемную концентрацию частиц N , их числовую концентрацию N (либо средний объем одного агрегата ω), концентрацию примеси c , температуру в обычном смысле T , флуктуационную температуру T_F , скорость смеси в целом \mathbf{v} , диффузионный поток эритроцитов \mathbf{j}^p , скорость вращения эритроцитов ω^p .

Процедура построения модели такова, что введение дополнительных параметров возможно в рамках той же логической схемы. В частности, вместо единственного параметра T_F , характеризующего флуктуации, можно ввести еще и эффективную температуру флуктуаций вращения эритроцитов. Модель можно усовершенствовать дополнительным введением тензора упругих микродеформаций ϵ_{ij}^{micro} для учета свойств мембраны эритроцитов [60], тензоров скоростей микродеформаций взвешенной фазы ω_{ij}^p и плазмы ω_{ij}^f , а также скорости микровращений в плазме, не совпадающей со скоростью вра-

щения среды в целом. В каждой точке среды можно ввести дополнительно вектор n , изменение направления которого характеризует ориентационные эффекты в суспензии. Для учета захвата плазмы внутри агрегатов наряду с общей объемной концентрацией агрегатов H вводится истинная объемная концентрация эритроцитов C . Модель обобщается и на тот случай, когда становится необходимым учет полидисперсности системы (тогда вводятся моменты функции распределения агрегатов по размерам более высокого порядка, чем N и H) или учет химических воздействий на мембрану эритроцита (тогда вводится функция распределения поверхностно-активных веществ на мембранах). В общем случае, по-видимому, нет необходимости учитывать изменения истинной плотности эритроцитов и плазмы, однако они существенны для специальных задач о седиментации и распространении звука: при этом переменными, кроме q , будут и плотности фаз ρ_p, ρ_f (стр. 17).

Для определения параметров, характеризующих среду, выписываются уравнения баланса и определяющие соотношения. В простейшем варианте уравнения баланса (в скобках указаны основная определяемая этим уравнением величина) включают в себя следующие: уравнение сохранения массы для смеси (q или p), эритроцитов (H) и примесей (c); уравнения сохранения количества движения смеси (v) и эритроцитов (j^p); уравнения баланса энергии, как полной (T), так и флуктуационной (T_F); уравнение сохранения момента количества движения эритроцитов (ω^p) и уравнение кинетики агрегации (N или ω). Примерами определяющих соотношений для описываемой модели служат формулы для диффузионных потоков, эритроцитов j^p (9.8) и примесей j (12.1), для напряжений сдвига (2.12) и (2.13).

Такая модель согласуется с имеющимися экспериментальными данными в том, что она описывает образование пристенного и приосевого (при малых концентрациях частиц) слоев при движении крови по трубке, существование временных эффектов (за счет образования и распада агрегатов) и усиление диффузии в плазме примеси и тромбоцитов, вызванное мелко-масштабным движением эритроцитов.

Обсуждаемая модель должным образом согласуется и с ранее созданными. Если не учитывать флуктуации частиц и агрегационные явления, то она переходит в модель суспензии, учитывающую микровращения, микродеформации среды и диффузию частиц [83, 480]. Отбрасывание эффектов, связанных с внутренними степенями свободы, приводит к модели тиксотропной среды. Если учесть, как сказано выше, упругость эритроцитов, но пренебречь микродвижениями и агрегацией, то получим модель вязко-упругой среды.

Переход к кессоновской модели осуществляется при ис-

пользовании квазистационарного соотношения для структурного параметра.

Таким образом, новая модель включает в себя в качестве частных случаев все предлагавшиеся ранее, являясь достаточно подробной. Она отражает известные физические процессы, определяющие реологические свойства крови, а математическая структура уравнений, входящих в модель, такова, что можно ставить и, в принципе, решать любые частные задачи гидродинамики крови. Практическое использование модели частично ограничено тем, что уравнения модели содержат много коэффициентов, требующих экспериментального определения. Кроме того, во многих случаях (в частности, при рассмотрении гидродинамических процессов внутри организма) остаются неизвестными граничные условия (например, условия взаимодействия эритроцитов со стенкой).

При решении частных задач нередко возможны и целесообразны упрощения модели за счет выделения тех процессов и параметров, которые оказывают решающее влияние в рассматриваемом течении. Например, наличие микродвижений сказывается обычно при течении в малых трубках с высокими скоростями сдвига, а также в диффузионных процессах; эффекты, связанные с переменной вязкостью и тиксотропией, — в области низких скоростей сдвига. Иногда трудно заранее предсказать, какие упрощения в теории возможны для данного течения. В таких случаях должен приходиться на помощь численный (машинный) эксперимент, когда находятся численные решения задачи для различных соотношений между параметрами. Таким экспериментом можно предсказать ход некоторых процессов, которые непосредственно наблюдать или измерять почти невозможно, например, массообмен в сосудах или структурные изменения крови в сосудах при разных условиях течения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азлецкий В. А. Врач. дело, 1957, № 7, 770.
2. Алтунян Н. М., Аракелов Г. С., Анджелов Г. О. — В кн.: Всесоюзный съезд анестезиологов и реаниматологов. 2-й. Материалы. М., 1977, с 67.
3. Андреев В. С. Кондуктометрические методы и приборы в биологии и медицине. — М.: Медицина, 1973.
4. Ашкинази И. Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование. — Л.: Наука, 1978.
5. Белкин И. М., Виноградов Г. В., Леонов А. И. Ротационные приборы. Измерение вязкости и физико-механических характеристик материалов. — М.: Машиностроение, 1968.
6. Белов В. В., Черный В. М., Шифрин Л. И. — Новости мед. техники, 1979, № 2, с. 29.
7. Белоусов Ю. Б., Разумов В. Б. — В кн.: Системы свертывания крови и фибринолиз Саратов, 1975, с. 18.
8. Белоусов Ю. Б., Савенков М. П., Сидорский А. А., Бреусов Ю. Н. — Кардиология, 1976, № 8, с. 75.
9. Бурчинский Г. И. Реакция оседания эритроцитов. — Киев: Госмедиздат УССР, 1962.
10. Ваньков Д. Е. — В кн.: Микроциркуляция. М., 1972, с. 106.
11. Виноградов Г. В., Малкин А. Я. Реология полимеров. — М.: Химия, 1977.
12. Волощук В. М., Седунов Ю. С. Процессы коагуляции в дисперсных системах. — Л., Гидрометеиздат, 1975.
13. Воронин В. В. Руководство по патологической физиологии. — Тбилиси: Медгиз, ч. 1, 1947.
14. Гавалов С. М. — Сов. мед., 1957, № 8, с. 62.
15. Гайстер Н. А., Григорян С. С. — В кн.: Механика биологич. сплошных сред. М.: Изд-во МГУ, 1981.
16. Ганелина И. Е. (ред.) Ишемическая болезнь сердца. Л.: Медицина, 1977.
17. Ганиев Р. Ф., Украинский Л. Е. Динамика частиц при воздействии вибраций. — Киев: Наукова думка, 1975.
18. Головин А. М., Чижов В. Е. — Прикл. мат. и мех., 1978, т. 42, № 1, с. 105.
19. Григорян С. С., Каменева М. В., Шахназаров А. А. — ДАН СССР, 1976, т. 231, № 5, с. 1070.
20. Григорян С. С., Каменева М. В., Шахназаров А. А. — В кн.: Механика биологич. сплошных сред. М., 1981.
21. Григорян С. С., Каменева М. В., Шахназаров А. А., Шаноян С. А. — ДАН СССР, 1976, т. 231, с. 307.
22. Григорян С. С., Каменева М. В., Шахназаров А. А., Шаноян С. А. — ДАН СССР, 1977, т. 236, № 2, с. 319.
23. Григорян С. С., Каменева М. В., Мешерякова О. Д., Родионов И. М., Шахназаров А. А. — ДАН СССР, 1978, т. 241, № 2, с. 316.
24. Губский В. И. — В кн.: Микроциркуляция. М., 1972, с. 111.
25. Гусейнов Ч. С., Хундадзе С. Ш., Лагутина Н. Я. Фибриноген: Физиология, биохимия, патология и клиническое применение. — Тбилиси: Саабчота Сакартвело, 1975.

26. Диденко А. Я., Дубровский Г. П., Ефремова Н. М. О тенденции движения форменных элементов в искусственных сосудах. — В кн.: Трансплантация почки и искусственные органы. М., 1976, с. 184.
27. Духин С. С. Электропроводность и электрокинетические свойства дисперсных систем. — Киев: Наукова думка, 1975.
28. Евтушенко А. Я., Ваньков Д. Е. — Бюлл. экспер. биол., 1975, № 5, с. 37.
29. Ефременко В. А., Ляляев В. А. — В кн.: Медико-биологические аспекты патологии человека. Горький, 1977, с. 57.
30. Завьялова И. А. — Труды Саратов. мед. ин-та, 1974, т. 88 (105), с. 72.
31. Зеликсон Б. Б. — Физиол. журн. СССР, 1973, т. 59, № 10, с. 1508.
32. Зеликсон Б. Б., Левтов В. А., Шадрин Н. Х. — Труды Рижск. НИИ травматологии и ортопедии, 1975, вып. 13, с. 188.
33. Зубаиров Д. М. Биохимия свертывания крови. — М.: Медицина, 1978.
34. Иоселевич В. А., Калинин Н. М., Пилипенко В. И. — В кн.: Избран. вопр. соврем. механики. М.: Изд-во МГУ, ч. 2, 1981.
35. Кавешников А. И., Уратков Е. Ф., Сетт А. В. и др. — Патол. физиол. и экспер. терап., 1969, 13, № 6, 63.
36. Кемпинскас В. В. — В кн.: Биофизика мембран. Каунас, т. 2, 1972, с. 225.
37. Киликовский В. В. — В кн.: Всесоюзная конф. по биологической и медицинской кибернетике. 3-я. Тезисы докладов. Москва-Сухуми, т. 1, 1978, 120.
38. Кнетс И. В., Регирер С. А. — В кн.: Реология. (Полимеры и нефть). Новосибирск, 1977, с. 194.
39. Козинер В. Б., Ярочкин В. С. — Природа, 1978, № 1, с. 8.
40. Козлов В. И. — В кн.: Микроциркуляция. М., 1972, с. 51.
41. Козлов В. И. — Тр. Рижск. НИИ травматологии и ортопедии, 1975, вып. 13, с. 200.
42. Козлов В. И. — В кн.: Вопросы кибернетики. М., 1977, вып. 36, с. 106.
43. Конради Г. П. Регуляция сосудистого тонуса. — Л.: Наука, 1973.
44. Коржуев П. А. Эволюция дыхательной функции крови. — М. — Л.: Изд-во АН СССР, 1949.
45. Крепс Е. М. Оксигеметрия. — Л.: Медгиз, 1959.
46. Кудрявцев А. А., Кудрявцева Л. А. Справочные таблицы по составу, свойствам крови и костного мозга у здоровых животных. — М.: 1966.
47. Кудряшов Б. А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертываемости. — М.: Медицина, 1975.
48. Кузник Б. И., Скинаров В. П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. — М.: Медицина, 1974.
49. Куприянов В. В., Караганов Я. Л., Козлов В. И. Микроциркуляторное русло. — М.: Медицина, 1975.
50. Лазарев Н. В. Неэлектролиты. Опыт биолого-физико-химической их систематики. — Л.: Изд-во ВММА, 1944.
51. Лакин К. М., Фельдбаум В. А., Лебедева А. А. — Фармакол. и токсикол., 1971, т. 34, № 1, с. 104.
52. Левтов В. А. — В кн.: Вопросы регуляции кровообращения. М. — Л., 1963, с. 85.
53. Левтов В. А. Химическая регуляция местного кровообращения. — Л.: Наука, 1967.
54. Левтов В. А., Шадрин Н. Х. — Физиол. журн. СССР, 1971, 57, № 2, с. 260.
55. Левтов В. А., Шадрин Н. Х. — В кн.: Всесоюзная конф. по проблемам биомеханики. 2-я. Тезисы докладов. Рига, 1979, т. 2, с. 10.
56. Левтов В. А., Левкович Ю. И., Потапова И. В., Ашкинази И. Я. — Физиол. человека, 1978, т. 4, № 3, с. 504.
57. Левтов В. А., Попель А. С., Регирер С. А., Шадрин Н. Х. Мех. жидк. и газа, 1971, № 6, с. 161.
58. Левтов В. А., Никифоров Н. И., Попель А. С., Регирер С. А., Шадрин Н. Х. — В кн.: Регионарное и системное кровообращение. Л., 1978, с. 49.

59. Лосев Е. С. — В кн.: Всесоюзная конф. по проблемам биомеханики. 2-я. Тезисы докладов. Рига, 1979, т. 2, с. 12.
60. Лосев Е. С. — В кн.: Механика биологич. сплошных сред. М., 1981.
61. Люсов В. А., Белоусов Ю. Б., Савенков М. П. — Лаб. дело, 1976, № 8, с. 463.
62. Мажбич Б.И. Электроплетизмография легких. — Новосибирск, Наука, 1969.
63. Маневич Е. Г. Влияние температуры на РОЭ. — Лаб. практика, 1944, № 10, с. 26.
64. Маркосян А. А. Физиология тромбоцитов. — Л.: Наука, 1970.
65. Маркосян А. А., Лисовская И. Л., Маркосян Р. А. — Усп. физиол. наук, 1977, № 1, с. 91.
66. Маркосян Р. А., Попов Е. Г., Радин А. Ю. — Бюлл. exper. биол., 1979, № 2, с. 101.
67. Матусова А. П., Сундуков А. И., Иванов П. А., Шабанов В. А. В кн.: Тепло- и массоперенос. Минск, 1972, т. 3, с. 350.
68. Мелькумянц А. М. Бюлл. exper. биол., 1978, № 9, с. 259.
69. Миролубов С. Г. — Мех. жидк. и газа, 1979, № 4, с. 49.
70. Москаленко Ю. Е., Науменко А. И. — Бюлл. exper. биол., 1959, № 2, с. 77.
71. Мошкевич В. С. Фотоплетизмография. Аппаратура и методы исследования. — М.: Медицина, 1970.
72. Мchedlishvili Г. И. Капиллярное кровообращение. — Тбилиси: Изд-во АН ГССР, 1958.
73. Мchedlishvili Г. И., Мамисашвили В. А. — Бюлл. exper. биол., 1974, № 4, с. 11.
74. Науменко Е. К., Пришивалко А. П. — Журн. прикл. спектроск., 1974, № 4, с. 690.
75. Нигматулин Р. И. Основы механики гетерогенных сред. — М.: Наука, 1978.
76. Павловский Ю. П., Регирер С. А., Скобелева И. М. — В кн.: Итоги науки. Гидромеханика, 1968. М., 1970, 7.
77. Петров В. Биомеханика (НРЕ), 1977, 4, 26.
78. Пинкус С. Ш. Тромбоэластография в кардиологии. — Минск: Беларусь, 1972.
79. Пирузян Л. А., Ковалев В. И., Лаврецкая Э. Ф. и др. Действие физиологически активных соединений на биологические мембраны. — М.: Наука, 1974.
80. Подолужная Н. В. Патофизиология, 1978, № 1, 33.
81. Подрабинек П. А. — Усп. совр. биол., 1959, № 1, 75.
82. Покалев Г. М., Китаева Н. Д., Столяр Г. М., Шабанов В. А. — Кардиология, 1977, № 5, 122.
83. Попель А. С., Регирер С. А. — Научные труды ин-та механики МГУ, 1970, № 1, 3.
84. Попель А. С., Регирер С. А., Шадрина Н. Х. — Прикл. мат. и мех., 1975, № 1, 130.
85. Попов М. П., Крылов Ю. Ф., Лакин К. М., Боечко И. Д. — В кн.: Системы свертывания крови и фибринолиз. Саратов, 1975, 247.
86. Потапова И. В., Жаворонкова Е. И. — Клин. мед., 1978, № 7, 74.
87. Потапова И. В., Никифоров Н. И., Шадрина Н. Х. и др. — Физиол. журн. СССР, 1977, № 9, 1357.
88. Прибылева Т. А. — В кн. Всесоюзная конф. по проблемам биомеханики. 2-я. Тезисы докладов. Рига, 1979, т. 1, 115.
89. Разводовский Е. Ф. — В кн.: Итоги науки. Химия и технология высокомолекулярных соединений. М., 1976, т. 10, 61.
90. Рахимов З. Я., Рахимова Т. Т. — В кн.: Кровообращение в условиях высокогорн. и exper. гипоксии. Душанбе, 1978, 199.
91. Регирер С. А. Гидродинамика кровообращения. — М.: Мир, 1971.
92. Регирер С. А. — Прикл. мат. и мех., 1978, № 4, 679.
93. Регирер С. А., Шадрина Н. Х. — Прикл. мат. и мех., 1978, № 5, 856.

94. Регирер С. А., Шадрина Н. Х. — В кн.: Всесоюзная конф. по проблемам биомеханики. 2-я. Тезисы докладов. Рига, 1979, т. 2, 23.
95. Регирер С. А., Шадрина Н. Х. — В кн.: Механика биологич. сплошных сред. М., 1981, с. 29.
96. Регирер С. А. Лекции по биологической механике. — М.: Изд-во МГУ, 1981.
97. Руткевич И. М. — В кн.: Всесоюзная конф. по проблемам биомеханики. 2-я. Тезисы докладов. Рига, 1979, т. 2, 25.
98. Рухлис В. Е. — В кн.: Всесоюзная конф. по проблемам биомеханики. 2-я. Тезисы докладов. Рига, 1979, т. 2, 79.
99. Савельев В. С., Гологорский В. А., Александрова Н. П. и др. Грудная хир., 1977, № 5, 39.
100. Седов Л. И. Механика сплошной среды. — М.: Наука, т. 1, 1976.
101. Семенов Н. В. Биохимические компоненты и константы жидких сред и тканей человека. Справочник. — М.: Медицина, 1971.
102. Сидоренко Г. И., Савченко Н. Е., Полонецкий Н. З. и др. Реография. Импедансная плетизмография. — Минск: Беларусь, 1978.
103. Сидько Ф. Я., Терсков И. А. — В кн.: Спектроскопия светорассеивающих сред. Минск, 1963, 207.
104. Смунова Е. В., Доброва Н. Б. — В кн.: Итоги науки. Химия и технол. высокомолек. соединений. М., 1976, т. 10, 30.
105. Соловьев Г. М., Радзвилл Г. Г., Гуденко В. В. Кардиология, 1971, № 12, 5.
106. Столяр Г. М. — Труды Горьковск. мед. ин-та, 1975, вып. 65, 117.
107. Столяр Г. М., Никифоров В. А. — Труды Горьковск. мед. ин-та, 1975, вып. 65, 235.
108. Сундуков А. Н., Местникова М. А., Зверева К. В., Иванов П. А. — В кн.: Вопросы экспериментальной биофизики. Горький, 1975, 241.
109. Суязов В. М. — Известия Воронеж. гос. пед. ин-та, 1976, вып. 151, 98.
110. Терсков И. А., Гительзон И. И. — В кн.: Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов. Красноярск, 1967, вып. 2, 107.
111. Тетерев Н. И., Стюрева Г. М., Костин Г. М. и др. — Труды Рижск. НИИ травматологии и ортопедии, 1975, вып. 13, 203.
112. Фирсов Н. Н., Стюрева Г. М., Костин Г. М. — Труды Рижск. НИИ травматологии и ортопедии, 1975, вып. 13, с. 184.
113. Фирсов Н. Н., Костин Г. М., Кольцов Е. В. — В кн.: Особенности реанимации при острых отравлениях. Иркутск 1975, 95.
114. Фирсов Н. Н., Синицын А. А., Лаврентьев В. В. — Пробл. гематол., 1975, № 9, 32.
115. Франк Г. М. (ред.) Движение немышечных клеток. — Л.: Наука, 1977.
116. Хайрулина А. Я., Шумилина С. Ф. — Журн. прикл. спектроск., 1973, № 2, 340.
117. Хайрулина А. Я., Шумилина С. Ф. — Журн. прикл. спектроск., 1973, № 3, 538.
118. Харамоненко С. С., Ракитянская А. А. Электрофорез клеток крови в норме и патологии. — Минск: Беларусь, 1974.
119. Хаятин В. М., Смиешко В., Герова М. и др. — Физiol. ж. СССР, 1979, 65, № 2, с. 291.
120. Челидзе Т. Л. — Биофизика, 1974, № 1, 96.
121. Челидзе Т. Л., Кикнадзе В. Д., Кевлишвили Г. Е., Чхаидзе В. Т. — Биофизика, 1973, № 5, 868.
122. Челидзе Т. Л., Яковлев И. Л., Кикнадзе В. Д., Кевлишвили Г. Е. — Биофизика, 1977, № 3, 480.
123. Черниговский В. Н. Интерорецепторы. — М.: Медгиз, 1960.
124. Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. — М.: Медицина, 1975.
125. Чижевский А. Л. Структурный анализ движущейся крови. — М.: Изд-во АН СССР, 1959.
126. Чижевский А. Л. Электрические и магнитные свойства эритроцитов. — Киев: Наукова думка, 1973.

127. Шадрина Н. Х. — В кн.: Всесоюзный съезд по теоретической и прикладной механике. Аннотации докладов. Киев, 1976, 239.
128. Шадрина Н. Х. — Мех. жидк. и газа, 1978, № 3, 3.
129. Шадрина Н. Х., Зеликсон Б. Б., Левтов В. А., Трифонова Е. И. — Физиол. ж. СССР, 1972, № 4.
130. Шадрина Н. Х., Стрельникова Л. А., Левкович Ю. И., Левтов В. А. — Физиол. ж. СССР, 1974, № 10, 1548.
131. Шварцман Я. С., Хазенсон Л. Б. Местный иммунитет. — Л.: Медицина, 1978.
132. Шестаков В. А., Александрова Н. П. — Кардиология, 1974, № 4, 103.
133. Шифрин К. С. Рассеивание света в мутной среде. — М.—Л.: Гостехиздат, 1951.
134. Шошенко К. А. Кровеносные капилляры. — Новосибирск: Наука, 1975.
135. Щерба М. М. Физиология эритропоэза. — В кн.: Физиология системы крови. Л., 1968, 52.
136. Adams G. A., Strong A. B. CANCAM 77. — Proc. 6th Can. Congr. Appl. Mech. Vol. 2. Vancouver, s a., 917.
137. Adams K. H. — Biophys. J., 1973, 13, N 10, 1049.
138. Ahuja A. S. — J. Appl. Physiol. 1975, 39, N 1, 86.
139. Ahuja A. S., Hendee W. R. — Med. Phys., 1977, 4, N 6, 516.
140. Ahuja A. S., Hendee W. R., Carson P. L. — Phys. Med. Biol., 1978, 23, N 5, 928.
141. Allard C., Mohandas N., Bessis M. — Blood Cells, 1977, 3, N 1, 209.
142. Altshuler T. L., Altshuler J. H. — IEEE Trans. Biomed. Eng., 1973, BME—20, N 2, 152.
143. Altura D. M. (ed.). Advances in Microcirculation. New York, 1977. v. 7.
144. Anderson N. M., Sekely P. — Phys. Med. Biol., 1967, 12, N 2, 173.
145. Antonini G., Guiffant G., Quemada D., Dosne A. M. — Biorheology, 1978, 15, N 2, 111.
146. Arakawa M., Kondo T., Tamamushi B. — Biorheology, 1975, 12, N 1, 57.
147. Ariman T., Turk M. A., Sylvester N. D. — Int. J. Eng. Sci., 1974, 12, N 4, 273.
148. Ariman T., Turk M. A., Sylvester N. D. — Rheol. Acta, 1975, 14, N 5, 385.
149. Aspelin P., Schmid-Schönbein H. — Bibl. Anat., N 16, 1977, 517.
150. Back L. H. — Math. Biosci., 1975, 25, N 3/4, 273.
151. Back L. H. — Math. Biosci., 1975, 27, N 3/4, 231.
152. Back L. H., Crawford D. W., Barndt R. — J. Appl. Physiol., 1976, 41, N 6, 910.
153. Baeckström P., Folkow B., Kendrick E. et al. — Acta Physiol. Scand., 1971, 81, N 3, 376.
154. Baez S. — In: Annu. Rev. Physiol. Palo Alto, Calif., 1977, v. 39, 391.
155. Barbee J. H. — Biorheology, 1973, 10, N 1, 1.
156. Barton P. G. — Biochim. Biophys. Acta, 1978, 539, N 1, 98.
157. Baumgartner H. R. — Microvasc. Res., 1973, 5, N 2, 167.
158. Begent N., Born G. V. R. — Nature, 1970, 227, N 5261, 926.
159. Benis A. M. — Compt. rend. Soc. biol., 1968, 162, N 2, 510.
160. Benis A. M., Lacoste J. — Biorheology, 1968, 5, N 2, 147.
161. Benis A. M., Chien S., Usami S., Jan K.-M. — J. Appl. Physiol., 1973, 34, N 3, 383.
162. Benis A. M., Peslin R., Mortara F., Lockhart A. — Bull. physiol.-pathol. respirat., 1968, 4, N 2, 417.
163. Benner K. U., Gaetgens P., Frede K. E. — Bibl. Anat., N 12, 1973, 208.
164. Berger S. A., Chow F., Singer J. R. — Trans. Soc. Rheol., 1976, 20, N 3, 339.
165. Bergqvist D., Arfors K.-E. — Bibl. Anat., 1977, N 16, 457.
166. Berman H. J., Fuhro R. L. — Bibl. Anat., 1969, N 10, 32.
167. Berman H. J., Fuhro R. L. — Bibl. Anat., 1973, N 11, 117.
168. Bernhardt J., Pauly H. — Biophysik, 1973, 10, N 1, 89.

169. Bessis M., Mohandas N. Deformability of normal, shapealtered and pathological red cells. — *Blood Cells*, 1975, 1, N 2, 315.
170. Bessis M., Weed R. I., Leblond P. F. (eds.) *Red Cell Shape*. — New York: e. a., Springer, 1973.
171. Beutel U. — *Acta biol. med. germ.*, 1976, 35, N 10, 1393.
172. Bicher H. J. — *Bibl. Anat.*, 1969, N 10, 202.
173. Bicher H. I., Padilla F., Van Wagner W. H. — *Bibl. Anat.*, N 13, 1975, 127.
174. Bielicz E., Terlecki J., Fiutak J., Krupa J. — *Studia Biophysica*, 1975, 51, N2. 145.
175. Bikhazi A. B., Ayyub C. E. — *J. Pharmac., Sci.*, 1978, 67, N 7, 939.
176. Blackshear P. L. — In: *Biomechanics. Its Foundations and Objectives*. Englewood Cliffs, N. J., Prentice-Hall, 1972, 501.
177. Blackshear P. L., Anderson R. J. — *Blood Cells*, 1977, 3, N 2, 377.
178. Blackshear P. L., Watters C. — *Chem. Eng. Progr. Sympos. Ser.*, 1971, 67, N 114, 60.
179. Blackshear P. L., Forstrom R. J., Lorberbaum M. et al. AIAA Paper, 1971, N 103.
180. Bloch E. H. — *Amer. J. Anat.*, 1962, 110, N 2, 125.
181. Bloch E. H. — In: *Proc. 1st. Int. Conf. Hemorheology*. Oxford: Pergamon Press, 1968, 655.
182. Bluestein M., Mockros L. F. — *Med. Biol. Eng.*, 1969, 7, N 1, 1.
183. Bond T. P., Guest M. M., Gustavson L. P. — In: *Microcirculation*. New York — London, 1976, v. 1, 144.
184. Braasch D. — *Pflügers Arch.*, 1969, 309, N 2, 350.
185. Braasch D., Jenet W. — *Biol. Anat.*, 1969, N 10, 109.
186. Braasch D., Oppen U. — *Pflügers Arch.*, 1970, 317, N 3, 228.
187. Braasch D., Rogausch H. — *Pflügers Arch.*, 1971, 323, N 1, 41.
188. Brailford J. D., Korpman R. A., Bull B. S. — *J. Theor. Biol.*, 1976, 60, N 1, 131.
189. Branemark P.-I. — In: *Proc. 4th Int. Congr. Rheol.*, pt. 4. New York — London — Sydney, Interscience, 1965, 459.
190. Brankov G. Y. — В кн.: *Теор. и прилож. мех. 3-й Нац. конгр. Докл. Кн. 3. София*, 1978, 201.
191. Brash J. I., Brophy J. M., Feuerstein I. A. — *J. Biomed. Mater. Res.*, 1976, 10, N 3, 429.
192. Brennen C. — *Can. J. Chem. Eng.*, 1975, 53, N 2, 126.
193. Brinkman R., Zijlstra W. G., Jansonius N. J. — *Proc. Koninkl. Nederl. Akad. Wetenschappen*, 1963, Ser. C, 66, N 3, 235.
194. Bugliarello G., Hayden J. W. — *Science*, 1962, 138, N 3544, 981.
195. Bugliarello G., Sevilla J. — *Biorheology*, 1970, 7, N 2, 85.
196. Bull B. S., Brailsford J. D., Korpman R. A. — *Blood Cells*, 1977, 3, N 1, 39.
197. Bureau M., Healy J. C., Bourgoin D., Joly M. — *Rheol. Acta*, 1978, 17, N 6, 612.
198. Burns T. S., Saunders R. N. — *Thromb. Res.*, 1977, 10, N 4, 629.
199. Burton K. S., Jonson P. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1972, 223, N 3, 517.
200. Burton R. R., Sluka S. J., Krone R. B., Smith A. H. — *J. Biomech.*, 1969, 2, N 4, 389.
201. Caimi G., Bruzzo S., Sarno A. G. — *Ital. Cardiol.*, 1977, 7, N 8, 776.
202. Canham P. B., Jay A. W. L., Tillsworth E. — *J. Cell. Physiol.*, 1971, 78, N 3, 319.
203. Caprino L., Rossi E. (eds.) *Platelet Aggregation and Drugs*. Proc. Sero-
Symp. — London: Acad. Press, 1974, v. 3.
204. Caro C. G. *Atherogenesis: Initiating Factors*. — Amsterdam: North-
Holland, 1973.
205. Caro C. G., Nerem R. M. — *Circulat. Res.*, 1973, 32, N 2, 187.
206. Cerny L. C., Cook F. B., Stasiw D. M. — *Biorheology*, 1974, 11, N 4, 235.
207. Cerny L. C., Cook F. B., Walker C. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1962, 202, N 6, 1188.

208. Cerny L. C., Puccini C. J., Stasio D. M. — In: *Microcirculation*, New York, 1976, v. 1, 135.
209. Chacalos E. H. — *Amer. J. Physiol.*, 1963, 205, N 3, 518.
210. Charm S. E., Kurland G. S. *Blood flow and microcirculation*. — New York: Wiley, 1974.
211. Chen M., Marinescu M., Shete S. — 6th Int. Congr. Rheol., Abstrs, 1972, 169.
212. Chien S. — *Bibl. Anat.*, 1972, N 11, 244.
213. Chien S. — In: *The Red Blood Cell*. New York: Academic Press, 1975, v. 2, 1031.
214. Chien S. — *Bibl. Anat.*, N 16, 1977, 472.
215. Chien S. — *Blood Cells*, 1977, 3, N 2, 283.
216. Chien S. — *Blood Cells*, 1977, 3, N 2, 427.
217. Chien S., Jan K.-M. — *J. Supramolec. Struct.*, 1973, 1, N 4/5, 385.
218. Chien S., Jan K.-M., Usami S. — *Bibl. Anat.*, 1975, N 13, 93.
219. Chien S., King R. G., Skalak R., Usami S., Copley A. L. — *Biorheology*, 1975, 12, N 6, 341.
220. Chien S., Sung L. A., Kim S. et al. — *Microvasc. Res.*, 1977, 13, N 3, 327.
221. Chien S., Usami S., Dellenback R. J., Gregersen M. J. — *Science*, 1967, 157, N 3790, 827.
222. Chien S., Usami S., Dellenback R. J. et al. — *Science*, 1967, 157, N 3790, 829.
223. Chisolm G. M., Gainer J. L. — *Appl. Physiol.*, 1971, 31, N 2, 313.
224. Chmiel H. — *Biorheology*, 1974, 11, N 3, 87.
225. Clarion C., Pelissier R. — *J. Fluid Mech.*, 1975, 70, N 1, 59.
226. Cockrell D. J. (ed.) *Fluid Dynamic Measurements in the Industrial and Medical Environments*. Leicester: Univ. Press, 1972, v. 1.
227. Cokelet G. R. — In: *Biomechanics. Its Foundations and Objectives*. Englewood Cliffs. New York, 1972, 63.
228. Cokelet G. R. *Macroscopic rheology and tube of human blood*. — In: *Microcirculation*. New York — London, 1976, v. 1, 9.
229. Colton C. K., Smith K. A., Merrill E. W., Friedman S. — *AIChE Journal*, 1971, 17, N 4, 800.
230. Copley A. L. — In: *Blood Vessels*. Berlin, 1976, 22.
231. Copley A. L., King R. G. — *Biorheology*, 1975, 12, N 1, 5.
232. Copley A. L., King R. G., Huang C. K. — In: *Microcirculation*. New York — London, 1976, v. 1, 133.
233. Copley A. L., King R. G., Chien S. et al. — *Biorheology*, 1975, 12, N 5, 257.
234. Corry W. D., Meiselman H. J. — *Biophys. J.*, 1978, 21, N 1, 19.
235. Coulter N. A., Pappenheimer J. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1949, 159, N 2, 401.
236. Cowin S. C. — *Biorheology*, 1972, 9, N 1, 23.
237. Cox H. A., Su G.-J. — In: *Proc. 4th Int. Congr. Rheol. Pt. 4*. New York — London, Interscience, 1965, 337.
238. Dantan P., De Jouvenel F., Oddou C. — *J. Phys. Lett. (Fr.)*, 1976, 37, N 7-8, 157.
239. Dantan P., De Jouvenel F., Oddou C. — *J. Phys. Lett. (Fr.)*, 1976, 37, N 10, 233.
240. Dänzer H. — *Ann. Physik.*, 1934, 21, N 5, 783.
241. Dellimore J. W. — *Proc. Roy. Soc. London*, 1976, B193, N 1113, 359.
242. Dellimore J. W., Gosling R. G. — *J. Appl. Phys.*, 1973, 44, N 12, 5599.
243. Dellimore J. W., Gosling R. G. — *Biorheology*, 1973, 10, N 3, 325.
244. Dennis J., Wyatt D. C. — *Circulat Res.*, 1969, 24, N 6, 875.
245. Deuling H. J., Helfrich W. — *Biophys. J.*, 1976, 16, N 8, 861.
246. Deutsch S., Phillips W. M., Heist J. — *Biorheology*, 1976, 13, N 5, 297.
247. Devendran T., Brandhuber M., Schmid-Schönbein H. — *Bibl. Anat.*, 1975, N 13, 95.
248. Dewitz T. S., Hung T. C., Martin R. R., McIntire L. V. — *J. Lab. and Clin. Med.*, 1977, 90, N 4, 728.

249. Dewitz T. S., Martin R. R., Solis R. T. et al. — *Microvasc. Res.*, 1978, 16, N 2, 263.
250. Dintenfass L. Blood microrheology. Viscosity factors in blood flow, ischemia and thrombosis. — London: Butterworth, 1971.
251. Dintenfass L. Rheology of blood in diagnostic and preventive medicine. — Boston — London: Butterworth, 1976.
252. Dintenfass L. — In: *Microcirculation*. New York, 1976, v. 1, 142.
253. Dintenfass L. — *Blood Cells*, 1977, 3, N 2, 362.
254. Dintenfass L., Lake B. — *Bibl. Anat.*, 1977, N 16, 498.
255. Di Perri T., Forconi S., Agnusdei D., Guerrini M., Laghi P. F. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1978, 5, N 3, 255.
256. Dittmer D. S. (ed.) *Blood and Other Body Fluids*. — Washington: D. C., Fed. Amer. Soc. Exptl. Biol., 1961.
257. Ditzel J. — *Acta Med. Scand.*, 1969, 164, Suppl. 344, 1.
258. Djojosingito A. M., Folkow B., Oberg B., White S. — *Acta Physiol. Scand.*, 1970, 78, N 1, 70.
259. Dognon A. — *C. R. Acad. sci.*, 1969, D 268, N 6, 974.
260. Dormandy J., Barnes A., Goyle K. — *Bibl. Anat.*, 1977, N 16, 196.
261. Dormandy J., Barnes A., Reid I. — *Bibl. Anat.*, 1977, N 16, 247.
262. Dormandy J., Postlethwaite J., Goyle K. — *Bibl. Anat.*, 1977, N 16, 481.
263. Dormandy J., Flute P. T., Prymak-Micheliniski S. M., Reid H. — *J. Physiol.*, 1978, 275, N 1, 19.
264. Dormandy J., Hoare E., Khattab A. H., Arrowsmith D. E., Dormandy T. L. — *Brit. Med. J.*, 1973, 4, 581.
265. Dosne A. M., Merville C., Drouet L. — *Microvasc. Res.*, 1977, 14, N 1, 45.
266. Dupont P. A., Sirs J. A. — *Thromb. and Haemost.*, 1977, 38, N 3, 660.
267. Edgerton R. H. — *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1974, BME21, N 1, 33.
268. Effros R. M., Chang R. S. Y., Silverman P. — *J. Appl. Physiol.*, 1977, 42, N 6, 941.
269. Ehrlich L. W., Friedman M. H. — *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1977, BME24, N 1, 12.
270. Ehrly A. M. — *Biorheology*, 1968, 5, N 3, 209.
271. Ehrly A. M. — In: *Exogene Faktoren Arteriellen Gefässkrankheiten*. Stuttgart, 1976, 163.
272. Ehrly A. M. *Angiology*, 1976, 27, N 3, 188.
273. Ehrly A. M., Jung G. — *Proc. 6th Int. Congr. Rheol. Vol. 5*. Lion, 1972, 17.
274. Ehrly A. M., Saeger-Lorenz K. — In: *Microcirculation*. New York — London, 1976, v. 1, 165.
275. Einav S., Berman H. J., et al. — *Biorheology*, 1975, 12, N 3—4, 207.
276. Evans E., Fung Y. — *Microvasc. Res.*, 1972, 4, N 4, 335.
277. Evans E. A., Hochmuth R. M. — *Biophys. J.*, 1976, 16, N 1, 1.
278. Evans E., Hochmuth R. M. — *J. Membrane Biol.*, 1977, 30, N 4, 351.
279. Evans E. A., LaCelle P. L. — *Blood*, 1975, 45, N 1, 29.
280. Evans E. A., Waugh R. — *J. Coll. Interface Sci.*, 1977, 60, N 2, 286.
281. Evans E. A., Waugh R., Melnik L. — *Biophys. J.*, 1976, 16, N 6, 585.
282. Fahraeus R. — *Physiol. Rev.*, 1929, 9, 231.
283. Feo C., Mohandas N. — *Blood Cells*, 1977, 3, N 1, 153.
284. Fitz-Gerald J. M. — In: *Cardiovascular fluid dynamics*. London — New York, 1972, v. 2, 205.
285. Forrester J. H., Young D. F. — *J. Biomech.*, 1970, 3, N 3, 307.
286. Forstrom R. J., Voss G. O., Blackshear P. L. — *Trans. ASME.*, 1974, 196, N 2, 168.
287. Fourman J., Moffat D. B. — *J. Physiol.*, 1961, 158, N 2, 374.
288. Frewer R. A. — *Biomed. Eng.*, 1974, 9, N 12, 552.
289. Fricke H. — *Phys. Rev.*, 1924, 24, N 5, 575.
290. Fricke H. — *Phys. Rev.*, 1925, 26, N 5, 682.
291. Fricke H. — *Nature*, 1953, 172, N 4381, 731.
292. Fricke H., Morse S. — *J. Gen. Physiol.*, 1925, 8, N 2, 153.
293. Friedman M. H., Ehrlich L. W. — *Circulat. Res.*, 1975, 37, N 4, 446.

294. *Frojmovic M. M.* — *Biorheology*, 1975, 12, N 3—4, 193.
295. *Frojmovic M. M., Okagawa A., Mason S. C.* — *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1975, 62, N 1, 17.
296. *Fronek K., Zweifach B. W.* — *Microvasc. Res.*, 1977, 14, N 2, 181.
297. *Fry D. L.* — *Circulat. Res.*, 1969, 24, N 1, 93.
298. *Fujita H.* *Mathematical theory of sedimentational analysis.* — New York, 1962.
299. *Fukada E., Kaibara M.* — *J. Soc. Mater. Sci. Japan*, 1968, 17, N 175, 304.
300. *Fukada E., Kaibara M.* — *Biorheology*, 1973, 10, N 2, 129.
301. *Fung J. S. K., Canham P. B.* — *Biorheology*, 1974, 11, N 4, 241.
302. *Fung Y. C., Zweifach B. M.* — *Ann. Rev. Fluid Mech.*, Palo Alto, Calif., 1971, v. 3, 189.
303. *Füredi A. A., Ohad I.* — *Biochem. Biophys. Acta*, 1964, 79, N 1, 1.
304. *Gad-el-Hak M., Morton J. B., Kutchal H.* — *Biophys. J.*, 1977, 18, N 3, 289.
305. *Gaehtgens P., Benner K. U.* — *Acta Haematol.*, 1975, 53, N 2, 82.
306. *Gaehtgens P., Schickendantz S.* — *Bibl. Anat.*, 1975, N 13, 107.
307. *Gaehtgens P., Albrecht K. H., Kreutz F.* — *Biorheology*, 1978, 15, N 3—4, 147.
308. *Gaehtgens P., Meiselman H. J., Wayland H.* — *Microvasc. Res.*, 1970, 2, N 1, 13.
309. *Gaehtgens P., Benner K. U., Schickendantz S., Albrecht K. H.* — *Pflügers Arch.*, 1976, 376, N 2, 191.
310. *Gardner R. A.* — *J. Lab. Clin. Med.*, 1974, 84, N 4, 494.
311. *Gaylor J. D. S.* — *J. Biomech.*, 1973, 6, N 3, 241.
312. *Geddes L. A., daCosta C. P.* — *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1973, BME20, N 1, 51.
313. *Gelin L.-E.* — In: *Proc. 7th Int. Congr. Rheol. Gothenburg*, 1976, 58.
314. *Giberman E.* — *Experientia*, 1973, 29, N 9, 1083.
315. *Girolami A., Cella G., Patrassi G.* — *Vox Sang.*, 1976, 31 (Suppl. 1), 1.
316. *Goldsmith H. L.* — In: *Theor. and Appl. Mech.*, Berlin, e. a., Springer, 1973, 85. *Рус. пер. Механика (Период. сб. перев.)*, 1973, № 6, 69.
317. *Goldsmith H. L., Mason S. G.* — *Biorheology*, 1975, 12, N 3—4, 181.
318. *Goldsmith H. L., Skalak R.* *Hemodynamics.* — In: *Ann. Rev. Fluid Mech.* Vol. 7. Palo Alto, Calif., 1975, 213.
319. *Goldsmith H. L., Yu S. S. K., Marlow J.* — *Thromb. et diath. Haemorrh.*, 1975, 34, N 1, 32.
320. *Gollan F., Namon R.* — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1970, 170, N 2, 568.
321. *Grabowski E. F.* — *Microvasc. Res.*, 1978, 16, N 2, 159.
322. *Grant E. H., Sheppard R. J.* — *Phys. Med. Biol.*, 1974, 19, N 2, 153.
323. *Greene H. L., Madan S. R.* — *Biorheology*, 1975, 12, N 6, 377.
324. *Greene H. L., Mostardi R. A., Thomas L. C., Nokes R. F.* — *Amer. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, 1978, 19, N 1, 390.
325. *Greene H. L., Thomas L. C., Mostardi R. A., Nokes R. F.* — In: *Proc. Int. Conf. Drag. Reduct. Cranfield*, 1974, H2/17.
326. *Gregersen M. J., Bryant C. A., Hammerle W. E. et al.* — *Science*, 1967, 157, N 3790, 825.
327. *Gregersen M. J., Bryant C. A., Chien S. et al.* — *Bibl. Anat.*, 1969, N 10, 104.
328. *Gregersen M. J., Peric B., Chien S.* — In: *Proc. 4th Int. Congr. on Rheology*. New York, 1965, pt. 4, 613.
329. *Griffin J. L.* — *Exptl. Cell. Res.*, 1970, 61, N 1, 113.
330. *Groom A. C., Anderson J. C.* — *J. Cell. Physiol.*, 1972, 79, N 1, 127.
331. *Grover F. L., Heron M. W., Newman M. M., Paton B. C.* — *Circulation*, 1969, 39, Suppl. 1, 249.
332. *Haar G. R. ter, Wyard S. J.* — *Ultrasound Med. Biol.*, 1978, 4, N 2, 111.
333. *Halikas G. C.* — *Biorheology*, 1970, 6, N 3, 189.
334. *Harris J. W., Kellermeyer R. W.* *The Red Cell. Production, Metabolism, Destruction: Normal and Abnormal.* — Cambridge: Harvard Univ. Press, 1970.

335. *Harte*
 336. *Harte*
 337. *Herte*
 338. *Hayn*
 339. *Heal*
 340. *Heal*
 341. *Heis*
 1969.
 342. *Hella*
 N 1,
 343. *Hirsh*
 344. *Hlad*
 345. *Hoch*
 1971,
 346. *Hora*
 347. *Huan*
 348. *Huan*
 157.
 349. *Huan*
 12, N
 350. *Huds*
 351. *Huan*
 1977,
 352. *Hato*
 353. *Hym*
 354. *Inge*
 355. *Isog*
 356. *Jack*
 N 3
 357. *Jan*
 358. *Jan*
 359. *Jan*
 360. *Jans*
 scha
 361. *Jans*
 362. *Jeffr*
 363. *Jena*
 364. *Jenk*
 365. *Joha*
 col.,
 366. *Johr*
 367. *Johr*
 368. *Johr*
 369. *Johr*
 370. *Johr*
 1971
 371. *Kait*
 372. *Kait*
 373. *Kait*
 374. *Kan*
 375. *Kap*
 Kan
 376. *Kap*
 377. *Kar*
 N 9
 378. *Kar*
 379. *Kat*
 Acta
 380. *Kau*
 381. *Kee*

335. *Hartert H.* — In: Proc. 4th Int. Congr. Rheology. New York, 1965, 571.
336. *Hartert H.* — Biorheology, 1974, 11, N 5, 355.
337. *Hartert H., Schaeder J. A.* — Biorheology, 1963, 1, N 1, 31.
338. *Haynes R. H.* — Amer. J. Physiol., 1960, 198, N 6, 1193.
339. *Healy J. C.* — Biorheology, 1974, 11, N 3, 185.
340. *Healy J. C., Joly M.* — Biorheology, 1975, 12, N 6, 335.
341. *Heistö H., Godal M. C., Grottum K. A. et al.* — Scand. J. Haematol., 1969, 6, N 6, 427.
342. *Hellem A., Borchgrevin K. C., Ames S. B.* — Brit. J. Haematol., 1961, 7, N 1, 42.
343. *Hirsh E. M., Liebman F. M.* — Fed. Proc., 1974, 33, N 3, pt. 1, 334.
334. *Hladovec J., Řiha P.* — Thromb. Res., 1975, 7, N 5, 743.
345. *Hochmuth R. M., Mohandas N., Seshadri V., Sutura S. P.* — AIAA Paper, 1971, N 104.
346. *Horak G.* — Acustica, 1977, 37, N 1, 11.
347. *Huang C. R., King R. G., Copley A. L.* — Biorheology, 1973, 10, N 1, 23.
348. *Huang C. R., Whelan T. A., Copley A. L.* — Biorheology, 1971, 8, N 3—4, 157.
349. *Huang C. R., Siskovic N., Robertson R. W. et al.* — Biorheology, 1975, 12, N 5, 279.
350. *Hudson R. M., Bashorun O. A.* — Phys. Med. Biol., 1977, 22, N 5, 998.
351. *Huang T.-K., Borovetz H. S., Weismann M. H.* — Ann. Biomed. Eng., 1977, 5, N 4, 343.
352. *Hutchinson R. M., Eastman R. D.* — J. Clin. Pathol., 1977, 30, N 4, 345.
353. *Hyman W. A.* — Trans. ASME, 1975, B97, N 1, 58.
354. *Ingebrigh I.* — Acta Med. Scand., 1971, 190, N 1—2, 7.
355. *Isogai Y., Iida A., Chikatsu I. et al.* — Biorheology, 1973, 10, N 3, 411.
356. *Jack A., Adolph W., Ralston W., Leiby G.* — Amer. Heart. J., 1949, 38, N 3, 654.
357. *Jan K.-M., Chien S.* — J. Gen. Physiol., 1973, 61, N 5, 638.
358. *Jan K.-M., Chien S.* — Amer. J. Physiol., 1977, 233, N 1, H106.
359. *Jan K.-M., Chien S., Bigger J. T.* — Circulation, 1975, 51, N 6, 1079.
360. *Jansonius N. J., Zijlstra W. G.* — Proc. Koninkl. Nederl., Akad. Wetenschappen, Ser. C., 1965, 68, N 2, 121.
361. *Janssen F. J.* — Med. Biol. Eng., 1972, 10, N 2, 231.
362. *Jeffrey D. J., Acrivos A.* — AIChE Journal, 1976, 22, N 3, 417.
363. *Jendrucko R. J., Lee J. S.* — Microvasc. Res., 1973, 6, N 3, 316.
364. *Jenkins J. T.* — J. Math. Biol., 1977, 4, N 2, 149.
365. *Johannsson P. W., Jay A. W. L., Rowlands S.* — Can. J. Physiol. Pharmacol., 1977, 55, N 1, 72.
366. *Johnson C. C.* — J. Assoc. Adv. Med. Instr., 1970, 4, N 1, 22.
367. *Johnson C. C.* — IEEE Trans. Biomed. Eng., 1970, 17, N 2, 129.
368. *Johnson C. C., Guy A. V.* — Proc. IEEE, 1972, 60, N 6, 692.
369. *Johnson P. C., Wayland H.* — Amer. J. Physiol., 1967, 212, N 6, 1405.
370. *Johnson P. C., Blaschke J., Burton K. S., Dial J. H.* — Amer. J. Physiol., 1971, 221, N 1, 105.
371. *Kaibara M.* — Biorheology, 1975, 10, N 1, 61.
372. *Kaibara M., Fukada E.* — Biorheology, 1970, 6, N 4, 329.
373. *Kaibara M., Fukada E.* — Biochim. Biophys. Acta, 1977, 449, N 3, 352.
374. *Kanai H., Sakamoto K.* — Sci. et techn. bioméd., 1976, N 1, Abstr. CI-1°.
375. *Kapany N. S.* — Fiber Optics. New York: Acad. Press, 1967. Pyc. пер.: Капани Н. С. Волоконная оптика. М.: Мир, 1969.
376. *Kapany N. S., Silbertrust N.* — Nature, 1964, 204, N 4954, 138.
377. *Karino T., Goldsmith H. L.* — Philos. Trans. Roy. Soc., 1977, B279, N 967, 413.
378. *Karino T., Goldsmith H. L.* — Microvasc. Res., 1978, 15, N 2, 266.
379. *Katchalsky A., Danon D., Nevo A., de Vries A.* — Biochim. Biophys. Acta, 1959, 33, N 1, 120.
380. *Kaulla K. M.* — In: Progr. in Hematol. New York, 1962, v. 3, 218.
381. *Keen G., Gerbode F.* — J. Thor. Cardiovasc. Surg., 1963, 45, N 2, 252.

382. Keller K. M., Lauffenburger D. — J. Bioeng., 1978, 2, N 3—4, 205.
383. Kenner T., Leopold H., Hinghofer-Szalkay H. — Pflügers Arch., 1977, 370, N 1, 25.
384. Kernick D., Jay A. W. L., Rowlands S. — Can. J. Physiol. Pharmacol., 1974, 52, N 6, 1167.
385. Kernick D., Jay A. W. L., Rowlands S. et al. — Physiol. Pharmacol., 1973, 51, N 9, 690.
386. Kline K. A. — Trans. Soc. Rheol., 1975, 19, N 1, 139.
387. Kline K. A., Schmid-Schönbein H. — Biorheology, 1974, 11, N 5, 361.
388. Klitzman B., Duling B. R. — Microvasc. Res., 1978, 15, N 2, 267.
389. Klose H. J., Gosen J. V., Ellinghaus K., Schmid-Schönbein H. — Bibl. Anat., 1973, N 11, 98.
390. Klose H. J., Volger E., Brechtelsbauer H. et al. — Pflügers Arch., 1972, 333, N 1, 123.
391. Knight K., Rampling M. W., Sims J. A. — Biorheology, 1978, 15, N 1, 51.
392. Knisely M. H. — In: Handbook of Physiology, Washington, 1965, sect. 2, v. 3, 2249.
393. Kramer K., Elam J. O., Saxton G. A., Elam W. N. — Amer. J. Physiol., 1951, 165, N 2, 229.
394. Kreid D. K., Goldstein R. J. — In: Flow Its measurement and control in science and industry. Pittsburgh, 1974, v. 1, pt. 3, 1377.
395. Krishnakumar C. K., Rovick A. A., Lavan Z. — Microvasc. Res., 1978, 15, N 2, 245.
396. Kroeger A., Heisig N., Harders H. — Klin. Wschr., 1970, 48, N 12, 723.
397. Kron R. E., Litt M. — In: Proc. 27th Ann. Conf. Eng. Med. Biol. Philadelphia, 1974, v. 16, 61.
398. Kugelmess I. N. — In: Biochemistry of blood in health and disease. Springfield, 1959, 18.
399. Kunz A. L., Coulter N. A. — Biophys. J., 1976, 7, N 1, 25.
400. Kuroda K., Fujino M. — Biorheology, 1963, 1, N 3, 167.
401. LaCelle P. L. — Blood Cells, 1975, 1, N 2, 269.
402. LaCelle P. L., Evans E. A., Hochmuth R. M. — Blood Cells, 1977, 3, N 2, 335.
403. Larcen A., Stolz J. F. — Microcirculation et hemorheologie. — Paris: Masson, 1970.
404. Leroux M. E. — In: Proc. 4th Int. Congr. Rheol. New York, 1965, pt. 4, 549.
405. Leverett L. B., Hellums J. D., Alfrey C. P., Lynch E. C. — Biophys. J., 1972, 12, N 2, 257.
406. Levin V. A., Ausman J. I. — J. Appl. Physiol., 1969, 26, N 4, 433.
407. Levine R., Goldsmith H. L. — Microvasc. Res., 1977, 14, N 3, 319.
408. Lew H. S. — J. Biomech., 1972, 5, N 4, 399.
409. Lewis D. H., Bergents S.-E., Leandoer L. — Europ. Surg. Res., 1969, 1, 13.
410. Lichtman M. A. — J. Clin. Invest., 1973, 52, N 2, 350.
411. Liebman F. M. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1970, 170, N 2, 437.
412. Liebman F. M., Bagno S. — In: Biomed. Sci. Instrumentation. Pittsburgh, 1968, v. 4, 25.
413. Lightfoot E. N. Transport phenomena and living systems. New York: Wiley, 1974. Рус. пер.: Лайтфут Э. Явления переноса в живых системах. М.: Мир, 1977.
414. Lin J. C., Gay A. W. IEEE Trans. Biomed. Eng., 1974, BME21, N 1, 43.
415. Lingard P. S. — In: Microcirculation. New York — London, 1976, v. 1, 116.
416. Lipowsky H. H., Kovalcheck S., Zweifach B. W. — Circulat. Res., 1978, 43, N 5, 738.
417. Loewinger E., Gordon A., Weinreb A., Gross J. — J. Appl. Physiol., 1964, 19, N 6, 1179.
418. Long D. M., Myer M. W., Brown E. B., Lillehei C. W. — Amer. J. Cardiol., 1962, 10, N 5, 695.

419. Longin
BME15
McDon
420. McGra
421. MacKe
422. MacRa
423. 51. N
424. Marm
18, N
425. Martin
434.
426. Martin
427. Mayro
Londo
428. Mayro
1977, 2
429. Mehris
430. Meisel
431. Meisel
rol in
432. Meisel
4, N 1
433. Menar
Calif.
434. Merri
intrav
435. Merri
436. Merill
437. Merri
N 1, 1
438. Merri
18, N
439. Merri
Cong
440. Mers
441. Moaz
442. Moha
443. Moha
1974
444. Moha
3. N
445. Mor
446. Mon
447. Moo
1968
448. Mor
449. Mos
13, N
450. Mos
15, N
451. Mul
452. Mun
453. Mun
454. Mus
N 3
455. Mu
Blo
456. Na
men

419. Longini R. L., Zdrojowski R. — IEEE Trans. Biomed. Eng., 1968, BME15, N 1, 4.
420. McDonald K. M. — Amer. J. Physiol., 1976, 230, N 5, 1448.
421. McGrath M. A., Penny R. — J. Clin. Invest., 1976, 58, N 5, 1155.
422. MacKenzie M. R., Lee T. K. — Blood, 1977, 49, N 4, 507.
423. MacRae R. A., McClure J. A., Latimer P. — J. Optical Soc. Amer., 1961, 51, N 12, 1366.
424. Marmont A. M., Fusco F. A., Gay A., Mariott L. — Acta Haematol., 1957, 18, N 1, 49.
425. Martin J. L., Jacobs A. L., Copley A. L. — Biorheology, 1974, 11, N 6, 434.
426. Martino R., Zampirolo P. — Experientia, 1978, 34, N 4, 466.
427. Mayrovitz H. N., Wiedeman M. P. — In: Microcirculation. New York — London, 1976, v. 1, 128.
428. Mayrovitz H. N., Tuma R. F., Wiedeman M. P. — Amer. J. Physiol., 1977, 232, N 4, 400.
429. Mehrishi J. N. — Bibl. Anat., 1973, N 11, 260.
430. Meiselman H. J. — Biorheology, 1978, 15, N 3—4, 225.
431. Meiselman H. J., Cokelet G. R. — In: Flow. Its measurement and control in Science and industry. Pittsburgh, 1974, v. 1, pt. 3, 1347.
432. Meiselman H. J., Fransher W. G., Wayland H. — Microvasc. Res., 1972, 4, N 1, 26.
433. Menaker M., Takahashi S., Eskin A. — Ann. Rev. Physiol. Palo Alto, Calif., 1978, v. 40, 501.
434. Merrill E. W. — In: Biophysical mechanisms in vascular hemostasis and intravascular thrombosis. New York, 1965, 121.
435. Merrill E. W., Pelletier G. A. — J. Appl. Physiol., 1967, 23, N 2, 178.
436. Merrill E. W., Wells R. E. — Appl. Mech. Rev., 1961, 14, N 9, 633.
437. Merrill E. W., Cheng C. S., Pelletier G. A. — J. Appl. Physiol., 1968, 26, N 1, 1.
438. Merrill E. W., Gilliland E. R., Cokelet G. et al. — J. Appl. Physiol., 1963, 18, N 2, 255.
439. Merrill E. W., Margetts W. G., Cokelet G. R. et al. — In: Proc. 4th Int. Congr. Rheol. New York, 1965, pt. 4, 601.
440. Merskey C. — Blood, 1973, 41, N 4, 599.
441. Moaveni M. K., Razani A. — Ind. J. Biochem. Biophys., 1974, 11, N 1, 25.
442. Mohandas N., Fei C. — Blood Cells, 1975, 1, N 2, 375.
443. Mohandas N., Hochmuth R. M., Spaeth E. E. — J. Biomed. Mat. Res., 1974, 8, N 2, 119.
444. Mohapatra S. N., Costeloe K. L., Hill D. W. — Intens. Care Med., 1977, 3, N 2, 63.
445. Monro P. A. G. — Bibl. Anat., 1969, N 10, 89.
446. Monsler M., Morton W., Weiss R. — AIAA Paper, 1970, N 787.
447. Mook G. A., Osypka P., Sturm R. E., Wood E. H. — Cardiovasc. Res., 1968, 2, N 1, 199.
448. Morse P. D. — Biochem. Biophys. Res. Commun., 1977, 77, N 4, 1486.
449. Mostardi R. A., Greene H. L., Nokes R. F. et al. — Biorheology, 1976, 13, N 2, 137.
450. Mostardi R. A., Thomas L. C., Green H. L. et al. — Biorheology, 1978, 15, N 1, 1.
451. Mullaney P. F., Fiel R. J. — Appl. Optics, 1976, 15, N 1, 310.
452. Munter W. A., Stein P. D. — Cardiovasc. Res., 1974, 8, N 3, 338.
453. Murata T. — Biorheology, 1976, 13, N 5, 287.
454. Mustard J. E., Packham M. A. — Thromb. Diath. Haemorrh., 1975, 33, N 3, 444.
455. Mustard J. F., Packham M. A., Kinlough-Ruthbone R. L., Perry D. W. — Blood, 1978, 52, N 2, 453.
456. Navari R. M., Gainer J. L., Updike O. L. — Ind. and Eng. Chem. Fundament., 1969, 8, N 4, 615.

457. Nelb G. W., Certh C., Ferry J. D., Lorand L. — *Biophys. Chem.*, 1976, 5, N 3, 377.
458. Nellis S. H., Zweifach B. W. — *Circulat. Res.*, 1977, 40, N 6, 546.
459. Nerem R. M., Mosberg A. T., Schwerin W. D. — *Biorheology*, 1976, 13, N 1, 71.
460. Norback B. Rheological aspects of cerebral blood flow and oxygen consumption. An experimental study in dogs. — Göteborg: Univ. Göteborg, 1966.
461. Nyboer J. Electrical impedance plethysmography. — Springfield: Thomas, 1970.
462. Oberg B., Little R., Rippl B., Folkow B. — *Acta Physiol. Scand.*, 1975, 95, N 1, 179.
463. Obrecht B., Lyazid A., Kopp C., Feidt R. — *Biorheology*, 1975, 12, N 3—4, 211.
464. O'Brien R. N., Hocking M. B., McOrmond P. — *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1973, 51, N 9, 685.
465. Ohshima N. — *Biorheology*, 1978, 15, N 3—4, 295.
466. Oka S. — *Japan J. Appl. Phys.*, 1971, 10, N 3, 287.
467. Oloffson J., Bagge U., Branemark P.-I. — *Bibl. Anat.*, N 11, 1973, 405.
468. Oster G., Zalunsky R. — *Biophys. J.*, 1974, 14, N 2, 124.
469. Palmer A. A. — In: *Proc. 4th Int. Congr. Rheol.* New York, 1965, pt. 4, 245.
470. Palmer A. A., Jedrzejczyk H. J. — *Biorheology*, 1975, 12, N 5, 262.
471. Parmentier M. E., Morton W. A., Petschek H. E. — *Phys. Fluids*, 1977, 20, N 12, 2012.
472. Parrish A. E., Walt H. E., Bowman W. K., Kramer U. S. — *Clin Res.*, 1964, 12, N 1, 71.
473. Pedersen G. D., McCromick N. J., Reynolds L. O. — *Biophys. J.*, 1976, 16, N 3, 199.
474. Petschek H., Weiss R. — *AIAA Paper*, 1970, N 143.
475. Phibbs R. H. — *Amer. J. Physiol.*, 1966, 210, N 5, 919.
476. Phibbs R. H., Burton A. C. — In: *Hemorheology*. Oxford, 1969, 617.
477. Phillips W. M., Deutsch S. — *Biorheology*, 1975, 12, N 6, 383.
478. Platt H. A., Chuba J. V., Kaplan H. S. — *Biorheology*, 1978, 15, N 1, 29.
479. Ponder E. — *Quart J. Exp. Physiol.*, 1926, 16, N 2, 173.
480. Popel A. S., Regire S. A., Usick P. I. — *Biorheology*, 1974, 11, N 6, 427.
481. Puccini C., Stasio D. H., Cerny L. C. — *Biorheology*, 1977, 14, N 1, 43.
482. Purcell E. M. — *J. Fluid Mech.*, 1978, 84, N 3, 551.
483. Quemada D. — *C. R. Acad. sci.*, 1977, D285, N 5, 619.
484. Rakow A. L., Hochmuth R. M. — *Biophys. J.*, 1975, 15, N 6, 1095.
485. Ramstack J. M., Zuckerman L., Mockros L. F. — *J. Biomech.*, 1979, 12, N 2, 113.
486. Rand P. W., Barker N., Lacombe E. — *Amer. J. Physiol.*, 1970, 218, N 3, 681.
487. Rand P. W., Austin W. H., Lacombe E., Barker N. — *J. Appl. Physiol.*, 1968, 25, N 5, 550.
488. Rand R. P., Burton A. C., Canham P. — *Nature*, 1965, 205, N 4975, 977.
489. Rand P. W., Lacombe E., Hunt H. E., Austin W. H. — *J. Appl. Physiol.*, 1964, 19, N 1, 117.
490. Reeves M., Whitmore R. L. — *Biorheology*, 1977, 14, N 4, 167.
491. Reif T. H., Nerem R. M., Kulacki F. A. — *Trans. ASME*, 1976, 198, N 3, 488.
492. Replogle R. L., Meiselman H. J., Merrill E. W. — *Circulation*, 1967, 36, N 1, 148.
493. Reynolds L., Molocho J., Johnson C., Ishimaru A. — In: *Proc. 27th Ann. Conf. Eng. Med. Biol.* Philadelphia, 1974, v. 16, 58.
494. Richardson E. — *Biorheology*, 1975, 12, N 1, 27.
495. Richardson E. — *Biorheology*, 1975, 12, N 1, 39.
496. Richardson P. D. — *Nature*, 1973, 245, N 5420, 103.

497. Ri
An
498. Ri
Ro
499. Ro
500. N
501. Ro
502. Ro
503. Ro
504. Ro
505. Ro
506. Ro
507. Ro
N
508. Ru
509. Ru
14
510. Sa
511. Sa
512. Sc
513. Sc
514. Sc
N
515. Sc
Re
516. Sc
Ph
517. Sc
47
518. Sc
N
519. Sc
91
520. Sc
19
521. Sc
33
522. Sc
25
523. Sc
26
524. Sc
19
525. Sc
An
526. Sc
19
527. Sc
528. Sc
pt
529. Sc
Yo
530. Sa
531. Sa
532. Sa
11
533. Sa
534. Si
11
535. Si

497. Rieger H., Leve A., Schmid-Schönbein H. et al. — In: Diabetische Angiopathien. Baden-Baden, 1977, 354.
498. Riha P. — Biorheology, 1976, 13, N 3, 185.
499. Roach M. R. — Ann. Rev. Physiol., Palo Alto, 1977, v. 39, 51.
500. Roberts W. W., Lorand L., Mockros L. E. — Biorheology, 1973, 10, N 1, 29.
501. Rogausch H. — Bibl. Anat., 1973, N 11, 128.
502. Rogausch H. — Pflügers Arch., 1976, 362, N 1, 121.
503. Rogausch H. — Bibl. Anat., 1977, N 16, 507.
504. Roschke E. J., Harrison E. C. — J. Biomech., 1977, 10, N 5—6, 299.
505. Rosenblum W. I. — Circulat. Res., 1970, 27, N 11, 825.
506. Rosenblum W. I. — Microvasc. Res., 1972, 4, N 1, 98.
507. Rosser R. W., Roberts W. W., Ferry J. D. — Biophys. Chem., 1977, 7, N 2, 153.
508. Ruckenstein E., Mewis J. — J. Coll. Interface Sci., 1973, 44, N 3, 532.
509. Ruckenstein E., Marmur A., Gill N. N. — J. Theor. Biol., 1977, 66, N 1, 147.
510. Sargent J. W., Seffl R. J. — Fed. Proc., 1970, 29, N 5, 1699.
511. Sartory W. K. — Biorheology, 1974, 11, N 4, 253.
512. Scheven C. — Acta biol. med. germ., 1978, 36, N 5—6, 897.
513. Scheven C., Geyer G. — Folia hematol. (DDR), 1976, 103, N 6, 893.
514. Schmid-Schoenbein G. W., Zweifach B. W. — Microvasc. Res., 1975, 10, N 1, 153.
515. Schmid-Schoenbein G. W., Zweifach B. W., Kovalcheck S. — Microvasc. Res., 1977, 14, N 3, 303.
516. Schmid-Schönbein H. — In: Int. Rev. of Physiology. Cardiovascular Physiology. II. Baltimore, 1976, v. 9, 1.
517. Schmid-Schönbein H., Caetgeus P., Hirsch H. — J. Clin. Invest., 1968, 47, N 6, 1447.
518. Schmid-Schönbein H., Gosen J. V., Klose H. J. — Biorheology, 1973, 10, N 4, 545.
519. Schmid-Schönbein H., Kline K. A., Volger E. — Bibl. Anat., 1975, N 13, 91.
520. Schmid-Schönbein H., Rieger H., Fischer T. — In: Blood Vessels. Berlin, 1976, 57.
521. Schmid-Schönbein H., Volger E., Klose H. J. — Pflügers Arch., 1972, 333, N 2, 140.
522. Schmid-Schönbein H., Wells R., Goldstone — J. Circulat. Res., 1969, 25, N 1, 131.
523. Schmid-Schönbein H., Wells R., Schildkraut R. — J. Appl. Physiol., 1969, 26, N 5, 674.
524. Schmid-Schönbein H., Gallasch G., Volger E., Klose H. J. — Biorheology, 1973, 10, N 2, 213.
525. Schmid-Schönbein H., Rieger H., Gallasch G., Schachtner H. — Bibl. Anat., 1977, N 16, 484.
526. Schmid-Schönbein H., Kline K. A., Heinich L. et al. — Pflügers Arch., 1975, 354, N 4, 299.
527. Schwan H. P. — In: Adv. Biol. Med. Phys., 1957, v. 5, 147.
528. Schwarz G., Saito M., Schwan H. P. — J. Chem. Phys., 1965, 43, N 10, pt. 1.
529. Scott Blair G. An introduction to biorheology. — Amsterdam — New York: Elsevier, 1975.
530. Seaman G. V. F. — In: The red blood cell. New York, 1975, v. 2, 1135.
531. Seeman P. — Pharm. Rev., 1972, 24, N 4, 583.
532. Sewchand L. S., Dixon S. J., Canham P. — Blood Cells, 1977, 3, N 3, 118, N 4, 708.
533. Shitzer A. — In: Topics in transp. phen. New York, 1975, 211.
534. Sigman E., Kolin A., Katz L. N., Jochim K. — Amer. J. Physiol., 1937, 118, N 4, 708.
535. Singh M. — J. Inst. Instrum. Sci. and Technol. (India), 1977, 6, N 1, 9.

536. Singh M., Coulter N. A. — *Biorheology*, 1974, 11, N 1, 51.
537. Sirs J. A. — *Phys. Med. Biol.*, 1970, 15, N 1, 9.
538. Skalak R. — In: *Biomechanics. Its foundations and objectives*. New York, 1972, 457.
539. Skalak R. — In: *Microcirculation*. New York — London, 1976, v. 1, 53.
540. Skalak R. — В кн.: *Теор. и прилож. мех. 3-й Нац. конгр., Варна, 1977*. София, 1978, кн. 3, 301.
541. Skovborg F., Nielsen A. — *Bibl. Anat.*, 1969, N 10, 145.
542. Skovborg F., Nielsen A. V., Schlichtkrull J. — *Scand. J. Clin. and. Lab. Invest.*, 1968, 21, N 1, 83.
543. Smith R. L., Blick E. F., Coalson J., Stein P. D. — *J. Appl. Physiol.*, 1972, 32, N 2, 261.
544. Snyder G. K. — *Amer. J. Physiol.*, 1971, 220, N 6, 1667.
545. Somer T. — *Bibl. Anat.*, 1975, N 13, 105.
546. Srinivasa K. M., Nambinarayanan J. K., Krishnan B. et al. — *Curr. Sci.*, 1974, 43, N 16, 14.
547. Statland B. E., Winkel P., Harris S. C. et al. — *Amer. J. Clin. Pathol.*, 1978, 69, N 1, 48.
548. Stein P. D., Sabbah H. N. — *Circulat. Res.*, 1974, 35, N 4, 608.
549. Stein P. D., Parsons E. D., Blick E. F. — *Med. Res. Eng.*, 1972, 11, N5, 6.
550. Stein P. D., Sabbah H. N., Blick E. F. — *Biorheology*, 1975, 12, N 5, 293.
551. Stein P. D., Sabbah H. N., Mandel A. K. — *J. Appl. Physiol.*, 1976, 40, N 1, 60.
552. Stern R. M. — *Psychophysiology*, 1974, 11, N 1, 73.
553. Stoltz J. F., Gaillard S., Larcen A. — *Anesth., analg., réanim.*, 1976, 33, N 4, 553.
554. Stone H. O., Thompson H. K., Schmidt-Nielsen K. — *Amer. J. Physiol.*, 1968, 214, N 4, 913.
555. Stroeve P., Colton C. K., Smith K. A. — *AIChE Journal*, 1976, 22, N 6, 1133.
556. Sutura S. P. — *Circulat. Res.*, 1977, 41, N 1, 2.
557. Svanes K., Zweifach B. W. — *Microvasc. Res.*, 1968, 1, N 1, 210.
558. Swank R., Escobar A. — *J. Appl. Physiol.*, 1957, 10, N 1, 45.
559. Taylor M. — *Austral. J. Exper. Biol. Med. Sci.*, 1955, 33, N 1, 1.
560. Taylor M., Robertson J. S. — *Austral. J. Exper. Biol. Med. Sci.*, 1954, 32, N 5, 721.
561. Teitel P. — *Blood Cells*, 1977, 3, N 1, 55.
562. Thulesius O., Borgnis F., Dvorak T. — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1973, 31, Suppl. N 128, 159.
563. Thurston G. B. — *Microvasc. Res.*, 1975, 9, N 2, 145.
564. Thurston G. B. — *Microvasc. Res.*, 1976, 11, N 2, 133.
565. Tibblin G., Bergentz S. E., Bjure J., Wilhelmsen L. — *Amer. Heart. J.*, 1966 72, N 2, 165.
566. Tickner E. G., Sacks A. H. — *Circulat. Res.*, 1969, 25, N 4, 389.
567. Tietjen G. W., Chien S., Leroy E. C. et al. — *Arch. Surg.*, 1975, 110, N 11, 1343.
568. Tözeren H., Skalak R. — In: *Biomech. Sympos ASME*, 1977, 39.
569. Tözeren A., Chien S., Skalak R. — In: *Mech. Biol. Solids*. Sofia, 1977, 314.
570. Tsao C.-H., Ali N., Kolb T. — *Thromb. and Haemost.*, 1978, 39, N 2, 379.
571. Turitto V. T. — *Ind. Eng. Chem. Fundam.*, 1975, 14, N 3, 275.
572. Turitto V. T., Baumgartner H. R. — *Microvasc. Res.*, 1975, 9, N 3, 335.
573. Turitto V. T., Benis A. M., Leonard E. F. — *Ind. and Eng. Chem. Fundam.*, 1972, 11, N 2, 216.
574. Twersky V. — *J. Opt. Soc. Amer.*, 1962, 52, N 2, 145.
575. Twersky V. — *J. Opt. Soc. Amer.*, 1970, 60, N 7, 908.
576. Twersky V. — *J. Opt. Soc. Amer.*, 1970, 60, N 8, 1084.
577. Ultman J. S. — *Math. Biosci.*, 1972, 13, N 3—4, 287.
578. Usami S., Chien S. — *Bibl. Anat.*, N 11, 1973, 91.
579. Usami S., King R. G., Chien S. et al. — *Biorheology*, 1975, 12, N 5, 323.

580. Van Wile
 581. Van
 582. Van
 583. 1973
 584. Van
 585. bloo
 586. Veli
 587. Viss
 588. Arch
 589. Volg
 590. N 16
 591. Volg
 592. 97.
 593. Volg
 594. N 11
 595. Volg
 596. 354,
 597. Vron
 598. nent
 599. Was
 600. Wea
 601. Wei
 602. Wel
 603. Wel
 604. Wel
 605. Whi
 606. 1968
 607. Wie
 608. Wie
 609. 8, N
 610. Wil
 611. Wu
 612. Yan
 613. 196
 614. You
 615. 196
 616. You
 617. Mec
 618. Yu
 619. Zan
 620. Zar
 621. Zdr
 622. pt.
 623. Zdr
 624. BM
 625. Zijl
 626. sch
 627. Zijl
 628. Gor
 629. Zijl
 630. Nec
 631. Zilt
 632. Zw
 633. v. 3

580. *Van de Hulst H. C.* Light Scattering by Small Particles. New York, Wiley, 1957. Рус. пер.: Ван де Хюлст Г. Рассеяние света малыми частицами. — М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1961.
581. *Van Haeringen N. J.* — *Bibl. Anat.*, 1975, N 13, 197.
582. *Van Haeringen N. J., Glasius E.* — *Clin. Chim. Acta*, 1970, 29, N 1, 55.
583. *Van Haeringen N. J., Glasius E., van Cate J. W. et al.* — *Bibl. Anat.*, 1973, N 12, 459.
584. *Varco R. L.* (ed.) Mechanical surface and gas layer effects on moving blood. — *Fed. Proc.*, 1971, 30, N 5, 1479.
585. *Velick S., Gorin M. J.* — *Gen. Physiol.*, 1940, 23, N 6, 753.
586. *Visser K. R., Lamberts R., Korsten H. H. M., Zijlstra W. G.* — *Pflügers Arch.*, 1976, 366, N 2—3, 289.
587. *Volger E., Schmid-Schönbein H., Emmerich B.* — *Bibl. Anat.*, 1977, N 16, 513.
588. *Volger E., Schmid-Schönbein H., Mehnert H.* — *Bibl. Anat.*, 1975, N 13, 97.
589. *Volger E., Schmid-Schönbein H., Mehrishi J. N.* — *Bibl. Anat.*, 1973, N 11, 296.
590. *Volger E., Schmid-Schönbein H., Gosen J. et al.* — *Pflügers Arch.*, 1975, 354, N 4, 319.
591. *Vroman L., Leonard E. F.* (eds.). The Behavior of Blood and its Components at Interfaces. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1977, 283, 2.
592. *Washburn A. H., Meyers A. J.* — *J. Lab. Clin. Med.*, 1957, 49, 318.
593. *Weaver J. P., Evans A., Walder D. N.* — *Clin. Sci.*, 1969, 36, N 1, 1.
594. *Weinbaum S., Caro C. G.* — *J. Fluid Mech.*, 1976, 74, 4, 611.
595. *Wells P.* Biomedical ultrasonics. — London: Acad. Press, 1977.
596. *Wells R. E.* — In: Shock and Hypertension. New York, 1965, 80.
597. *Wells R. E., Denton R., Merrill E.* — *J. Lab. Clin. Med.*, 1961, 57, N 4, 646.
598. *Whitmore R. L.* Rheology of the circulation. — London: Pergamon Press, 1968.
599. *Wiedeman M. P.* — *Microvasc. Res.*, 1974, 8, N 1, 132.
600. *Wielogorski J. W., Cross D. E., Nwadike E. V. O.* — *J. Biomech.*, 1975, 8, N 5, 321.
601. *Williams A. R.* — *Ultrasonic Med. Biol.*, 1977, 3, N 2—3, 191.
602. *Wu K. K., Hoak J. C.* — *Lancet*, 1974, 2, N 7886, 924.
603. *Yanami Y., Intaglietta M., Frasher W. G., Wayland H.* — *Biorheology*, 1964, 2, N 1, 165.
604. *Young D. C., Cox H., Stoner E. K., Erdman W. J.* — *Amer. J. Phys. Med.*, 1967, 46, N 5, 1373.
605. *Young D. G., Cox R. H., Stoner E. K., Erdman W. J.* — *Amer. J. Phys. Med.*, 1967, 46, N 6, 1450.
606. *Yu S. K., Goldsmith H. L.* — *Microvasc. Res.*, 1973, 6, N 1, 5.
607. *Zander R., Schmid-Schönbein H.* — *Respirat. Physiol.*, 1973, 19, N 3, 279.
608. *Zarda P. R., Chien S., Skalak R.* — *J. Biomech.*, 1977, 10, N 4, 211.
609. *Zdrojowski R. J., Longini R. L.* — *J. Opt. Soc. Amer.*, 1969, 59, N 8, pt. 1, 898.
610. *Zdrojowski R. J., Pisharoty N. R.* — *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1970, BME17, N 2, 122.
611. *Zijlstra W. G., Heeres S. G.* — *Proc. Koninkl. Nederl. Akad. Wetenschappen*, 1965, Ser. C, 68, N 5, 412.
612. *Zijlstra W. G., Mook G. A.* — Medical reflection oximetry. — Assen: Van Gorcum, 1962.
613. *Zijlstra W. G., Van Kampen E. J., Handelé M. J.* — *Proc. Koninkl. Nederl. Akad. Wetenschappen*, 1957, Ser. C, 60, N 3, 401.
614. *Zilliacus H.* — *Acta Med. Scand.*, 1955, 152, N 3, 203.
615. *Zweifach B. W.* Microcirculation. — *Ann. Rev. Physiol.* Palo Alto, 1973, v. 35, 117.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

a — радиус частицы	r — радиус-вектор
c, C — концентрация; электрическая емкость (раздел 11)	r — удельное сопротивление (раздел 11)
C_v — теплоемкость	R — гидравлическое сопротивление
D — коэффициент диффузии	R_w — радиус трубки
e_{ij} — скорость деформации (e_{xx}, e_{xy}, \dots)	Re — число Рейнольдса
E — модуль упругости	t — время
f — сила	T — температура
g — ускорение силы тяжести	v — вектор скорости
G — модуль сдвига	V — объем
h — толщина	ω — объем частицы
H — показатель гематокрита	ω_{ij} — скорости микродеформаций ($\omega_{xx}, \omega_{xy}, \dots$)
I — поток излучения	Y — адмиттанс
j — вектор плотности диффузионного потока	Z — импеданс
J — вектор плотности потока вещества	$\dot{\gamma}$ — скорость сдвига
k — удельная проводимость	Γ — скорость агрегации
l — длина сосуда (трубки)	ϵ_{ij} — деформации ($\epsilon_{xx}, \epsilon_{xy}, \dots$)
M — крутящий момент	η — коэффициент вязкости
N — числовая концентрация частиц	λ, Λ — коэффициенты релаксации
p — давление	μ — коэффициент Пуассона
p_{ij} — напряжения (p_{xx}, p_{xy}, \dots)	ρ — плотность
Pe — число Пекле	τ_{ij} — вязкие напряжения ($\tau_{xx}, \tau_{xy}, \dots$)
Q — расход жидкости	ω — вектор угловой скорости
	ω — частота

Точка сверху обозначает дифференцирование по времени. Индексы: ω — для величин, относящихся к стенке; a — для кажущихся значений параметров; x, y, z и r, θ, φ — для составляющих тензоров и векторов в прямоугольной и цилиндрической системах координат, f и p — для жидкости (плазмы) и взвешенных частиц (эритроцитов).

Все обозначения и символы разъяснены в тексте; здесь дана сводка лишь наиболее часто употребляемых.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	5
Глава I. Основы реологии и ее приложений к исследованию крови	7
1. Фундаментальные понятия механики сплошных сред	7
2. Классификация сплошных сред	29
3. О реологических измерениях	38
4. Особенности состава крови. Некоторые механические свойства форменных элементов	49
Глава II. Реологические эксперименты с кровью	68
5. Вискозиметры для крови	69
6. Вискозиметрия крови	74
Глава III. Механизмы, обуславливающие неньютоновские свойства крови (микрореологические исследования <i>in vitro</i>)	91
7. Движение и деформация эритроцитов в сдвиговом потоке	91
8. Агрегация эритроцитов	96
9. Распределение эритроцитов в потоке	114
Глава IV. Реология и нереологические свойства крови	123
10. Оптические свойства крови	123
11. Электропроводность крови	145
12. Диффузия и теплоперенос	158
13. Оседание эритроцитов	163
14. Акустические свойства крови	171
Глава V. Реология крови и физиология кровообращения	174
15. Основы гидромеханики кровообращения	174
16. Проявления реологических особенностей крови в различных отделах системы кровообращения	183
Глава VI. Реологические аспекты свертывания крови	202
17. Свойства крови при свертывании	202
18. Реологические аспекты повреждения сосудистой стенки	215
	269

Глава VII. Другие клинические приложения идей и методов реологии	223
19. Реологические аспекты разработки имплантируемых и экстракорпоральных устройств	223
20. Изменение реологических и микрореологических свойств крови при заболеваниях	231
Заключение	246
Список литературы	252
Список основных обозначений	268

ИБ — 1899

*Виктор Александрович Левтов,
Сергей Аркадьевич Регирер,
Нажия Хабибуллаевна Шадрина*

РЕОЛОГИЯ КРОВИ

Редактор *Р. В. Веселухин*
Художественный редактор *С. М. Лымина*
Переплет художника *А. С. Гейнце*
Технический редактор *С. П. Танцева*
Корректор *З. П. Бабуева*

Сдано в набор 26.01.81. Подписано к печати 09.10.81.
Т-24959. Формат бумаги 60×90^{1/16}. Бум. тип. № 1. Лит.
гарн. Печать высокая. Усл. печ. л. 17,0. Усл. кр.-отт. 17,0.
Уч.-изд. л. 17,41. Тираж 9500 экз. Заказ № 24. Цена
1 р. 70 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Ме-
дицина», Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Ярославский полиграфкомбинат Союзполиграфпрома при
Государственном комитете СССР по делам издательств,
полиграфии и книжной торговли. 150014, Ярославль,
ул. Свободы, 97.

К сведению читателей!

В 1981 г. в издательстве «Медицина» выйдет в свет книга **«Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови»** под ред. О. К. ГАВРИЛОВА.

В книге представлены новые данные по биохимии и физиологии тромбоцитов, а также их роли в системе гемокоагуляции; изложены современные взгляды на молекулярную природу наследственных геморрагических диатезов; рассмотрены с позиций теоретической и практической медицины синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, коагулопатии различного происхождения, особенности тромбообразования на естественных и искусственных поверхностях.

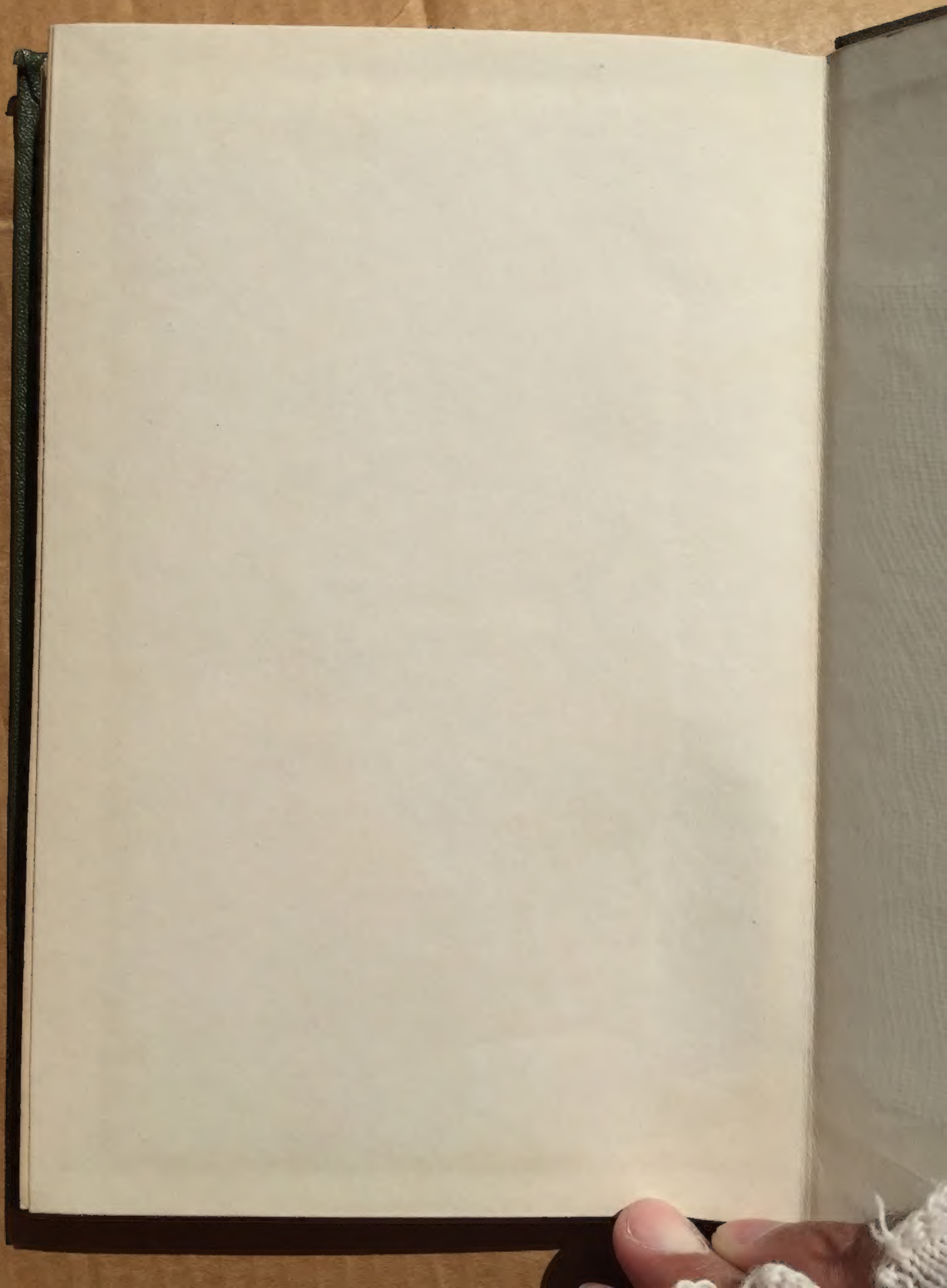
Для гематологов.

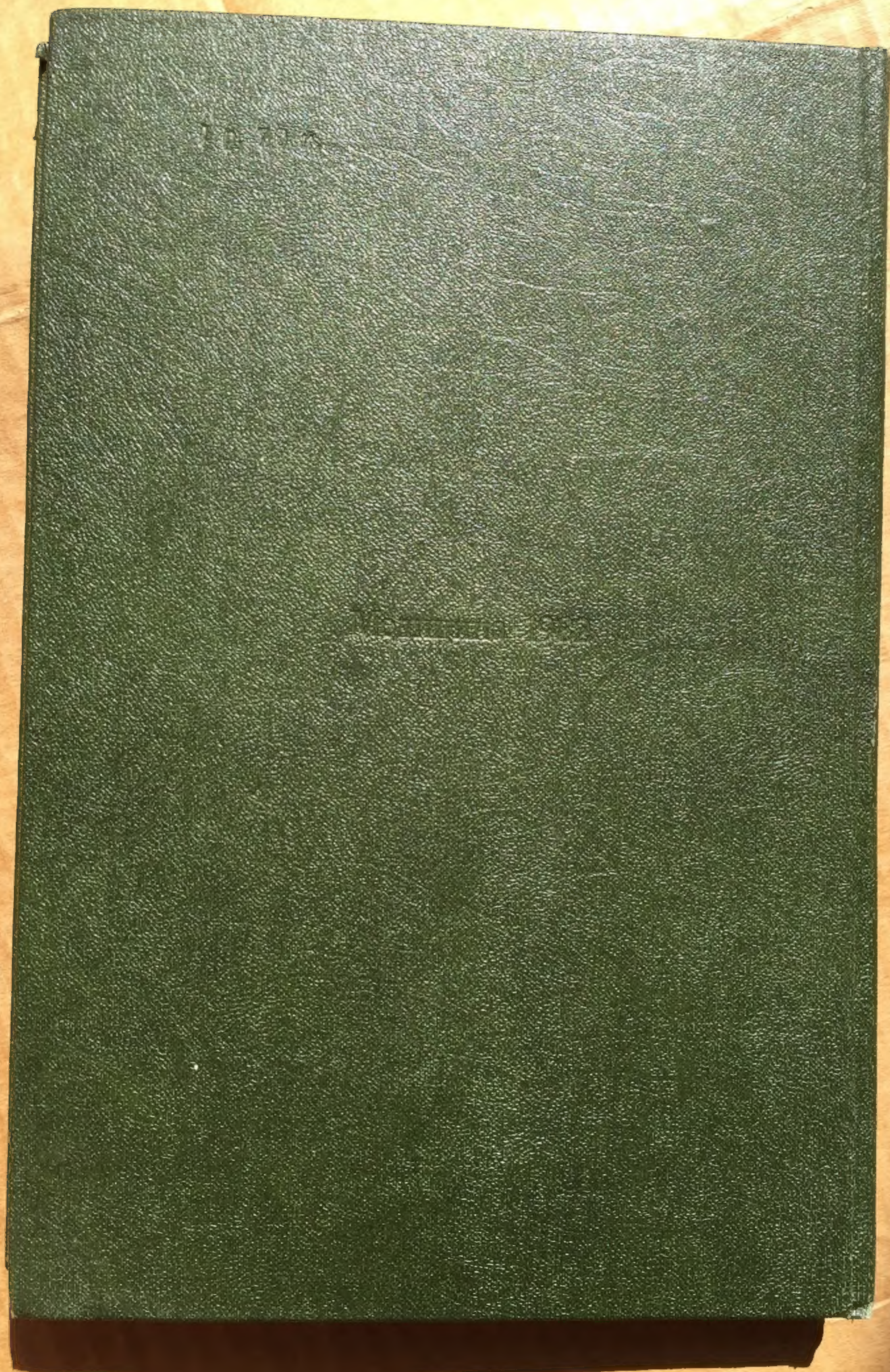
Книги издательства «Медицина» поступают для продажи в специализированные книжные магазины и магазины, имеющие отделы медицинской литературы.

цина» вый-
тезы в уче-
О. К. ГАВ.

данные по
ов, а также
изложены
риую при-
ских диате-
тической и
диссемини-
вания кро-
схождения,
естествен-

а» поступа-
нные книж-
ные отделы





1800 KNOX PHOTO